Gezondheidsraad

Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen

2015/08

Gezondheidsraad

Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen

Gezondheidsraad
Health Council of the Netherlands

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Aanbieding advies *Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen*
Uw kenmerk : PG/OGZ/3120487
Ons kenmerk : I-1279/EA/msj/011-E
Bijlagen : 1
Datum : 8 april 2015

Geachte minister,

Bijna alle kinderen in Nederland worden kort na hun geboorte via de hielprik getest op een aantal goed behandelbare, erfelijke ziekten. Het huidige neonatale screeningsprogramma is gebaseerd op twee eerdere adviezen van de Gezondheidsraad: *Neonatale screening* (publicatienr. 2005/11) en *Neonatale screening op cystic fibrosis* (publicatienr. 2010/01). In uw brief d.d. 28 juni 2012 (kenmerk PG/OGZ/3120487) vroeg u mij de huidige stand van kennis op dit gebied in kaart te brengen en aanbevelingen te doen over eventuele aanpassingen van het screeningsprogramma. In reactie op uw aanvraag bied ik u hierbij het advies *Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen* aan, gehoord de Beraadsgroep Gezondheidsethiek en gezondheidsrecht en de Beraadsgroep Genetica.

In uw adviesaanvraag gaat u specifiek in op de criteria voor opname in de neonatale screening, aandoeningen die nu in aanmerking komen voor opname in de screening en de vraag hoe er binnen het programma omgegaan moet worden met nevenbevindingen. De commissie die het advies heeft opgesteld, vindt de criteria uit de eerdere adviezen nog steeds adequaat. Het doel van de screening moet voordeel voor de pasgeborene zelf blijven, geoperationaliseerd als gezondheidswinst of het voorkomen van gezondheidsverlies. De commissie heeft overwogen of ook screenen op niet-behandelbare aandoeningen een plaats binnen het progamma moet krijgen, maar vindt dat op dit moment niet aangewezen.

De commissie adviseert veertien ziekten aan het neonatale screeningsprogramma toe te voegen. Drie van deze ziekten worden nu gerapporteerd als nevenbeving van de neonatale screening. Het is bij de nieuw toegevoegde ziekten van het grootste belang de invoering

Bezoekadres
Rijnstraat 50
2515 XP Den Haag
E-mail: eca.asscher@gr.nl
Telefoon (070) 340 73 67

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
www.gr.nl

vooraf te laten gaan door gedegen pilotonderzoek. Daarnaast adviseert de commissie diagnostiek naar een ziekte uit het huidige programma te verwijderen, omdat deze test niet van voldoende kwaliteit is.

Wanneer er zich nevenbevindingen voordoen die onvermijdelijk zijn bij de neonatale screening, moet het belang van het kind volgens de commissie centraal staan. Wanneer het kind er baat bij heeft, dienen nevenbevindingen dus gerapporteerd te worden. Heeft het kind er geen voordeel van of misschien zelfs nadeel, dan juist niet. Dragerschapsrapportage is in die gevallen slechts in het belang van de ouders en bovendien kan dergelijke rapportage de helderheid van het programma schaden. De bestaande praktijk van dragerschapsrapportage bij sikkelcelziekte zou daarom volgens de commissie moeten worden beëindigd. Wel moet er aandacht blijven voor het bereiken van de hoogrisicogroep. Daartoe acht de commissie onderzoek noodzakelijk.

De commissie verwacht grote ontwikkelingen in techniek, waardoor screening direct op het genetische materiaal mogelijk wordt. Zij voorziet dat dit verdere vragen oproept en beveelt aan hierbij de vinger aan de pols te houden.

Ik onderschrijf de conclusies van de commissie.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. W.A. van Gool,
voorzitter

Bezoekadres
Rijnstraat 50
2515 XP Den Haag
E-mail: eca.asscher@gr.nl
Telefoon (070) 340 73 67

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
www.gr.nl

Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2015/08, Den Haag, 8 april 2015

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement 'voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek' (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Milieu; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Economische Zaken. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatienr. 2015/08.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. Neonatal screening: new recommendations. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2015; publication no. 2015/08.

ISBN: 978-94-6281-050-1

Inhoud

Samenvatting

Kort na de geboorte krijgt vrijwel elke baby in ons land een hielprik. Momenteel wordt het hielprikbloed onderzocht op 17 ziekten waarbij vroege opsporing van belang is om schade aan de gezondheid te voorkomen of te beperken. Deze zogeheten neonatale screening is een veld met een grote dynamiek. Voor bepaalde ziekten zijn de behandelmogelijkheden de afgelopen jaren duidelijk verbeterd en ook zijn er ziekten die nu beter dan voorheen kunnen worden opgespoord. In het kielzog daarvan zijn maatschappelijke en ethische vragen gerezen over het screeningsprogramma. Twee kwesties krijgen hierbij vooral aandacht: het precieze doel van de neonatale screening en hoe om te gaan met nevenbevindingen, zoals dragerschap van ziekten. Gelet op deze wetenschappelijke en maatschappelijke ontwikkelingen besloot de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport zich met een nieuwe adviesaanvraag tot de Gezondheidsraad te wenden. Concreet vroeg zij ook welke ziekten nu in het neonatale screeningsprogramma thuishoren. Een speciaal daartoe geformeerde commissie heeft het gevraagde advies opgesteld.

Criteria voor opname in het screeningsprogramma

Internationaal is er brede overeenstemming over de criteria voor opname van ziekten in het neonatale screeningsprogramma. Om te beginnen moet screenen voordeel opleveren voor de pasgeborene. Het moet gaan om aanmerkelijke gezondheidswinst, door vroegtijdige interventies bij ernstige aandoeningen

waarvan het natuurlijk beloop bekend is. De belangrijkste interventies zijn medicatie en aanpassing van het dieet. Daarnaast moet een test van goede kwaliteit beschikbaar zijn. De klinische sensitiviteit (het percentage terecht positieve uitslagen) en specificiteit (het percentage terecht negatieve uitslagen) moeten hoog zijn. Ook is een brede acceptatie van het screeningsprogramma nodig door heldere informatie voor ouders, vrijwillige deelname, het waarborgen van privacy en een goede toegankelijkheid van behandeling en begeleiding na een positieve testuitslag. De commissie streeft ernaar de neonatale screening te behouden als een helder programma, waarbij de voordelen voor het te screenen kind evident zijn.

Screening op niet-behandelbare aandoeningen: een lopende discussie

In wetenschappelijke kringen en binnen patiëntenverenigingen gaan steeds vaker stemmen op om eveneens bepaalde niet-behandelbare aandoeningen in het neonatale screeningsprogramma op te nemen. Er zouden namelijk nog andere voordelen moeten worden meegewogen. Sommige daarvan kunnen het kind ten goede komen, in het bijzonder bekorting van het diagnostisch proces en aanpassing van het gezinsleven om de gevolgen van de aandoening op te vangen. Maar ook ouders kunnen profijt hebben van screening op een aandoening waarvoor geen effectieve behandeling beschikbaar is. Als een kind zo'n aandoening heeft, biedt kennis hierover ouders de mogelijkheid in de toekomst reproductieve keuzes te maken. Tegenover dit alles staan nadelen. Zo wordt het recht van het kind op een open toekomst dan tekort gedaan. Bovendien kan deze beladen kennis een schaduw over de eerste tijd met een pasgeborene werpen. Aangezien het niet vanzelfsprekend is dat screening op niet-behandelbare aandoeningen in het belang van het kind is, zou uitgebreidere counseling noodzakelijk zijn die de huidige geïnformeerde toestemmingsprocedure zeer zou belasten.

Al met al acht de commissie de mogelijke voordelen voor het kind zwaarwegend genoeg om opname van bepaalde niet-behandelbare aandoeningen in het screeningsprogramma te overwegen. Naar haar oordeel moet wetenschappelijk dan goed onderbouwd zijn dat neonatale screening aanzienlijke gezondheidsschade door trage, foutieve of invasieve diagnostiek weet te voorkomen. Zolang dat niet het geval is, beschouwt een meerderheid van de commissie een dergelijke uitbreiding van het screeningsprogramma als onwenselijk. Het kan ten koste gaan van de helderheid van het programma als geheel.

Een voorbeeld in dit kader is screening op de ziekte van Duchenne. Volgens de commissie is er dit moment nog onvoldoende wetenschappelijke evidentie over de ernst van de nadelen van een late diagnose voor het kind en de voordelen

van een vroege diagnose door middel van neonatale screening. Neonatale screening op deze ziekte is dus nu naar haar oordeel niet aangewezen.

Aandoeningen ingedeeld in categorieën

Voor alle beschouwde aandoeningen moet niet alleen worden nagegaan in hoeverre aan de afzonderlijke beoordelingscriteria voldaan is, maar dienen de criteria ook in samenhang te worden gewogen. De commissie heeft daarbij de volgende categorieën onderscheiden:

Categorie 1: aandoeningen die in aanmerking komen voor opname
- Neonatale screening voorkomt aanzienlijke, onherstelbare schade en/of levert aanmerkelijke gezondheidswinst op voor het kind
- Er is een testmethode van bewezen kwaliteit

Categorie 2A: aandoeningen die verder moeten worden onderzocht
- Neonatale screening voorkomt aanzienlijke, onherstelbare schade en/of levert aanmerkelijke gezondheidswinst op voor het kind
- Er is (nog) geen testmethode van bewezen kwaliteit

Categorie 2B: aandoeningen die in aanmerking kunnen komen voor opname na een afweging van de voor- en nadelen, inbegrepen doelmatigheid
- Neonatale screening levert gezondheidswinst op
- Er is een testmethode van bewezen kwaliteit

Categorie 3: aandoeningen die niet in aanmerking komen voor opname
- Neonatale screening levert geen gezondheidswinst op
- Er kunnen wel andere voordelen zijn voor de kwaliteit van leven, zoals bekorting van het diagnostisch traject (zonder het voorkomen of beperken van gezondheidsschade).

Nieuw in de neonatale screening: aanbevelingen

Aan de hand van het zojuist beschreven beoordelingskader beveelt de commissie aan de volgende veertien aandoeningen toe te voegen aan het neonatale screeningsprogramma:

- Bèta-thalassemie major (TM) en HbH ziekte
- Carnitine acylcarnitine translocase deficiëntie (CACT)
- Carnitine palmitoyltransferase deficiëntie type 1 (CPT1)
- Carnitine palmitoyltransferase deficiëntie type 2 (CPT2)
- Galactokinase deficiëntie (GALK)
- Guanidinoacetaat methyltransferase deficiëntie (GAMT)
- Methyl-acetoacetyl-CoA thiolase deficiëntie; ketothiolase deficiëntie (MAT)
- Methylmalon acidemie (MA)
- Mucopolysaccharidosis type 1 (MPS I)
- Organische cation transporter 2 (OCTN 2)
- Propion acidemie (PA)
- Severe combined immune deficiency (SCID)
- X-gebonden adrenoleukodystrofie (X-ALD).

De commissie wijst erop dat verantwoorde invoering om een degelijk pilotonderzoek vraagt en zet op hoofdlijnen uiteen wat daarvoor nodig is. Voor één ziekte die nu onderdeel uitmaakt van het neonatale screeningsprogramma geldt dat de test niet van voldoende kwaliteit is. De commissie adviseert deze ziekte, homocystinurie, uit het programma te verwijderen.

Nevenbevindingen en dragerschap

Bij neonatale screening kunnen zich nevenbevindingen voordoen: bevindingen die niet zijn beoogd, maar wel vragen oproepen. Soms zijn ze ook te voorzien. Nevenbevindingen kunnen klinisch relevant, onduidelijk of niet relevant zijn. De commissie heeft zich vooral gericht op de eerste categorie en daarbij twee situaties onderscheiden: beïnvloedbare condities – er zijn mogelijkheden voor behandeling of preventie – en niet-beïnvloedbare condities – dergelijke mogelijkheden ontbreken. Ook hier stelt de commissie het belang van het kind voorop. Zij vindt dat beïnvloedbare aandoeningen steeds aan de ouders gerapporteerd moeten worden en dat geen beroep mag worden gedaan op het recht op niet-weten van de ouders, ook al heeft de betreffende nevenbevinding mogelijk betekenis voor henzelf of voor hun andere of toekomstige kinderen.

Nevenbevindingen die wijzen op een niet of nauwelijks beïnvloedbare conditie horen volgens de commissie in principe niet te worden gemeld. Rapportage daarvan zou het recht van het kind op een open toekomst schaden. Wel zou hierop een uitzondering kunnen worden gemaakt, als de ziekte vroeg tot uiting komt en het kind een diagnostische odyssee kan worden bespaard. In principe niet rapporteren geldt ook voor aandoeningen die zich pas op volwassen leeftijd manifesteren.

Een bijzondere klinisch relevante nevenbevinding is het dragerschap van bepaalde aandoeningen. Een meerderheid van de commissie adviseert om dragerschap van ziekten bij het kind niet te rapporteren aan de ouders. Naar haar oordeel weegt het belang van het kind om later zelf te kunnen beslissen over weten of niet-weten zwaarder dan het belang van de ouders met het oog op reproductieve keuzemogelijkheden. Bovendien is het niet wenselijk dat bij de geïnformeerde toestemming uitgebreid aandacht gegeven moet worden aan wat strikt genomen bijzaak is in het screeningsprogramma.

Ook dragerschap van sikkelcelziekte moet niet langer aan de ouders gemeld worden als deel van het programma, hoewel dat de afgelopen jaren gebeurd is. De commissie adviseert nu een onderzoek naar de beste methode om de risicopopulatie voor sikkelcelziekte te informeren over dragerschap en aanverwante keuzen; deze populatie wordt nu ook niet effectief bereikt. Voor screening gericht op reproductieve keuzes benadrukt de commissie het belang van dragerschapscreening in de preconceptionele of prenatale fase.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Neonatal screening: new recommendations. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2015; publication no. 2015/08

Shortly after birth, almost every baby in our country undergoes a heel prick test. At the moment, the blood thus acquired is tested for 17 diseases, for which early detection is important in order to prevent or limit health damage. The neonatal screening field is dynamic. Treatment options for some diseases have improved significantly in recent years, and there are also diseases that can be detected better than before. In addition, several social and ethical questions have arisen about the neonatal screening programme. Two issues are particularly salient: the exact goal of neonatal screening, and dealing with incidental findings, such as carrier status for diseases. Considering these scientific and social developments, the Minister of Health, Welfare and Sport decided to request advice from the Health Council of the Netherlands. Specifically, she also asked which diseases should be added to the neonatal screening programme. A specially appointed Committee drafted the requested advisory report.

Criteria for inclusion in the screening programme

There is broad international consensus on the criteria for inclusion of diseases in the neonatal screening programme. First, screening must be advantageous to the newborn. There must be substantial health gains, achieved through early intervention in severe diseases with a known natural course. The most important interventions are medication and diet adjustments. Additionally, the screening test must be of good quality. The clinical sensitivity (percentage of true positive

results) and specificity (percentage of true negative results) must be high. Broad acceptance of the screening programme is also required, via clear information provided to parents, voluntary participation, safeguarding privacy and good access to treatment and support in the event of a positive test result. The Committee strives to ensure the neonatal screening programme remains transparent, clearly advantageous to the child being screened.

Screening for untreatable conditions: an ongoing debate

A growing number of voices in the scientific community and in patient organisations are calling for the inclusion of certain untreatable conditions in the neonatal screening programme. Other advantages, beyond clear health benefits, ought to be considered. Some of these may benefit the child, particularly shortening of the diagnostic process and adjustment of family life to deal with the consequences of the disease. Parents may also benefit from screening for a condition for which there is no effective treatment. If a child has such a condition, this knowledge may provide parents with information for making future reproductive choices. There are also disadvantages. The child's right to an open future is harmed. Furthermore, such knowledge may cast a shadow over the newborn’s early life. As it is not self-evident that screening for untreatable conditions is in the best interest of the child, more extensive counselling would be necessary. This would place severe burdens on the current informed consent procedure.

All things considered, the Committee believes the potential advantages for the child are sufficient to warrant considering the inclusion of certain untreatable conditions in the screening programme. In the Committee's opinion, there must be solid scientific evidence that neonatal screening can prevent significant health damage due to slow, erroneous or invasive diagnostic testing. While this is not the case, a majority of the Committee believes such an extension to the screening programme to be undesirable. It may harm the transparency of the programme as a whole.

An example of this type of dilemma is screening for Duchenne muscular dystrophy. According to the Committee, there is currently insufficient scientific evidence for the severity of the disadvantages of late diagnosis for the child and for the advantages of early diagnosis via neonatal screening. In the Committee's opinion, neonatal screening for these diseases is not indicated.

Categories of conditions

All of the conditions under consideration must be evaluated in order to determine whether individual assessment criteria have been met, and the criteria must also be considered in relation to each other. The Committee distinguishes the following categories of conditions:

Category 1: conditions that qualify for inclusion
- Neonatal screening prevents significant, irreversible damage and/or yields substantial health gains for the child
- A test of proven quality is available

Category 2A: conditions that require further study
- Neonatal screening prevents significant, irreversible damage and/or yields substantial health gains for the child
- A test of proven quality is not (yet) available

Category 2B: conditions that may be considered for inclusion after weighing the advantages and disadvantages, including cost-effectiveness
- Neonatal screening yields health gains
- A test of proven quality is available

Category 3: conditions that do not qualify for inclusion
- Neonatal screening yields no health gains
- There may be other advantages for quality of life, such as shortening the diagnostic process (without prevention or limitation of damage to health).

New in neonatal screening: recommendations

Based on the assessment framework described above, the Committee recommends the following fourteen conditions be added to the neonatal screening programme:
- Beta thalassemia major (TM) and HbH disease
- Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency (CACT)
- Carnitine palmitoyltransferase deficiency type 1 (CPT1)

- Carnitine palmitoyltransferase deficiency type 2 (CPT2)
- Galactokinase deficiency (GALK)
- Guanidinoacetate methyltransferase deficiency (GAMT)
- Methyl-acetoacetyl-CoA thiolase deficiency; ketothiolase deficiency (MAT)
- Methylmalonic acidemia (MA)
- Mucopolysaccharidosis type 1 (MPS I)
- Organic cation transporter 2 (OCTN 2)
- Propionic acidemia (PA)
- Severe combined immune deficiency (SCID)
- X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD).

The Committee would like to draw attention to the fact that responsible introduction requires solid pilot research, and outlines the requirements thereof. For one disease that is currently part of the neonatal screening programme, the test is of insufficient quality, and the Committee recommends removal of this disease, homocystinuria, from the programme.

Incidental findings and carrier status

Incidental findings do occur during neonatal screening: these are unintended findings that do raise questions. Some incidental findings may be foreseen. Incidental findings may be clinically meaningful, of unclear meaning or not clinically meaningful. The Committee focused primarily on the first category, and distinguished between two situations: actionable conditions – there are treatment or prevention options – and non-actionable conditions – there are no such options. Here too, the Committee places the child's interests first. It believes actionable conditions must always be reported to the parents, and that the parents' right to not know may not be called upon, even if the incidental finding in question may affect the parents or their other or future children.

Incidental findings that indicate a condition that cannot or can barely be influenced should not, in the opinion of the Committee, be reported. Reporting such information would harm the child's right to an open future. One exception is possible: should the disease manifest very early and the child may be spared a diagnostic odyssey. The principle of not reporting also applies to conditions that only manifest in adulthood.

An exceptional clinically meaningful incidental finding is carrier status. A majority of the Committee recommends not reporting carrier status of the child to the parents. In the Committee's opinion, the child's right to later decide for himself/herself about knowing or not knowing about carrier status is more

important than the interests of the parents in terms of making reproductive choices. Furthermore, it is undesirable for the informed consent procedure to focus extensively on what is not the purpose of the screening programme.

Carrier status for sickle cell disease should no longer be reported to parents as part of the neonatal screening programme, although this is current practice. The Committee recommends instead a study to identify the best method for informing the at-risk population for sickle cell disease about carrier status and related choices; this population is currently not being reached effectively. Where screening focused on reproductive choices is concerned, the Committee underlines the importance of carrier screening preconceptionally or prenatally.

Hoofdstuk 1

Inleiding

In Nederland wordt bijna iedere baby kort na de geboorte onderzocht op 17 ziekten waarbij vroege opsporing van belang is voor tijdige behandeling. Het oogmerk is om ernstige problemen bij de lichamelijke en geestelijke ontwikkeling te voorkomen of te beperken. Voor deze neonatale screening wordt bloed afgenomen met een hielprik.

Het huidige neonatale screeningsprogramma is mede gebaseerd op adviezen van de Gezondheidsraad.[6,7] De wetenschappelijke en technologische ontwikkelingen kennen een grote dynamiek. Voor bepaalde ziekten zijn de behandelmogelijkheden verbeterd en andere ziekten kunnen nu beter worden opgespoord. Daarnaast zijn er maatschappelijke en ethische vragen gerezen over het programma. Deze gaan vooral over het doel van het programma en over de omgang met nevenbevindingen.

1.1 Adviesaanvraag en commissie

Voor de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport vormden de zojuist bedoelde wetenschappelijke en maatschappelijke ontwikkelingen aanleiding om zich met een nieuwe adviesaanvraag tot de Gezondheidsraad te wenden (zie bijlage A voor de volledige tekst). De hoofdvragen luiden als volgt:

1 Zijn de criteria voor neonatale screening, zoals verwoord in het vorige advies over neonatale screening, nog steeds adequaat?

2 Welke ziekten moeten, gezien recente wetenschappelijke ontwikkelingen, opgenomen worden in het neonatale screeningsprogramma?
3 Hoe moet er omgegaan worden met knelpunten in de praktische uitvoering van de neonatale screening: bijvoorbeeld de testmethoden voor CF (cystic fibrosis) en HCY (homocystinurie) en het tijdstip van de hielprik?
4 Hoe moet er omgegaan worden met nevenbevindingen en dragerschap? Wat is de juiste procedure voor informatie en toestemming hierbij?
5 Hoe kan de neonatale screening voor de toekomst kwalitatief goed en snel genoeg aangepast worden naar aanleiding van nieuwe wetenschappelijke inzichten?

Ter beantwoording van de adviesaanvraag is een speciale commissie samengesteld (zie bijlage B). Gedurende het commissieproces is er een aanvullende vraag gesteld over kwaliteit van de testen voor cystic fibrosis en homocystinurie (vraag 3).

1.2 Werkwijze van de commissie en opzet van het advies

Naast de gebruikelijke beoordeling van de wetenschappelijke literatuur op dit terrein heeft de commissie enkele aanvullende acties ondernomen. Zo heeft zij een hoorzitting georganiseerd over het mogelijk screenen op niet-behandelbare aandoeningen. Ook heeft zij voor enkele specifieke aandoeningen deskundigen ter vergadering of schriftelijk geconsulteerd (zie bijlage C).

Het advies is als volgt opgebouwd. In hoofdstuk 2 wordt ingegaan op de criteria voor het screenen van pasgeborenen. Hierbij is in het bijzonder aandacht besteed aan het doel van de neonatale screening en het eventueel opnemen van niet-behandelbare ziekten. In hoofdstuk 3 worden stofwisselingsziekten besproken die in aanmerking komen voor opname in het neonatale screeningsprogramma. Hoofdstuk 4 richt zich op enkele immuun- en infectieziekten. In hoofdstuk 5 gaat de commissie nader in op het functioneren van het neonatale screeningsprogramma tot nu toe en is er bijzondere aandacht voor CF en HCY. In hoofdstuk 6 bespreekt zij het omgaan met nevenbevindingen en dragerschap. Hoofdstuk 7 is gewijd aan nevenbevindingen bij de screening op hemoglobinopathieën. De praktische implicaties voor de neonatale screening worden besproken in hoofdstuk 8, gevolgd door een korte blik vooruit (hoofdstuk 9) en de belangrijkste conclusies en aanbevelingen (hoofdstuk 10).

Hoofdstuk 2

Criteria voor neonatale screening

Het advies van de Gezondheidsraad over neonatale screening uit 2005 bevat een uitvoerige beschouwing over de daarbij te hanteren criteria. Met dat beoordelingskader als vertrekpunt beziet de commissie in hoeverre preciseringen of heroverwegingen nodig zijn. In dit verband wordt mede aandacht besteed aan een eventuele opname van ernstige, niet-behandelbare aandoeningen in het programma.

2.1 Context van neonatale screening

Neonatale screening maakt onderdeel uit van het aan de bevolking aangeboden preventieve onderzoek in het kader van de publieke gezondheidszorg. Een belangrijk kenmerk van de publieke gezondheidszorg is dat het een proactief aanbod betreft waaraan geen hulpvraag ten grondslag ligt en waarbij het individu dat het onderzoek ondergaat in principe gezond is. Screening heeft altijd nadelen, zoals de belasting van monsterafname en de test, eventuele foutpositieve en foutnegatieve uitslagen en de risico's en nadelen van mogelijk noodzakelijke vervolgdiagnostiek en behandeling. Daarom is hiervoor altijd een bijzondere verantwoording noodzakelijk. Het is essentieel dat de voordelen duidelijk opwegen tegen de nadelen.

Neonatale screening valt onder de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO). Het doel van deze wet is de bevolking te beschermen tegen screening die een gevaar

kan vormen voor de lichamelijke en/of geestelijke gezondheid van de individuen die deze ondergaan. In de WBO is onder meer vastgelegd dat screening vergunningplichtig is wanneer er gescreend wordt met ioniserende straling, op kanker of op niet-behandelbare aandoeningen. In het kader van de neonatale screening is met name het begrip 'behandelbaarheid' relevant. De commissie WBO hanteert in dit verband de volgende definitie:

Een aandoening wordt als niet-behandelbaar beschouwd zolang de wetenschappelijke literatuur geen betrouwbare conclusies toelaat over een bij medisch ingrijpen te verwachten gunstig effect van relevante omvang op klinische uitkomstmaten, dat wil zeggen sterfte, ziekte of kwaliteit van leven.[11]

2.2 De criteria uit 2005

In het advies uit 2005 werd het doel van de neonatale screening als volgt omschreven:

Het doel van de neonatale screening is het opsporen van aandoeningen waarbij interventies kort na de geboorte duidelijke voordelen hebben boven interventies die zonder screening niet of pas in een later stadium kunnen plaatsvinden. Onder interventies vallen behandelingen zoals het geven van een geneesmiddel of een dieet, maar ook preventieve maatregelen zoals het vermijden van vasten bij bepaalde stoornissen in de vetzuurstofwisseling.[7]

De criteria in dat advies waren in belangrijke mate gebaseerd op de internationaal gangbare criteria van Wilson en Jungner.[12]

Screenen moet voordeel opleveren voor de pasgeborene: directe gezondheidswinst of een verbetering van diagnostiek of zorg. Er wordt gescreend op:

a ernstige aandoeningen
b waarvan het natuurlijk beloop bekend is.

Er is een goede kwaliteit test beschikbaar

Voor de uitvoering is het nodig dat er brede acceptatie van het programma is door:

a goede informatie voor ouders
b vrijwilligheid van deelname
c het waarborgen van de privacy
d de kwaliteit en de toegankelijkheid van behandeling en begeleiding na een positieve uitkomst.[7]

Hieronder worden de criteria uitvoerig besproken en opnieuw tegen het licht gehouden. Vervolgens worden andere overwegingen genoemd die een rol zouden kunnen spelen in de afweging over opname in het neonatale screeningsprogramma.

2.3 De criteria opnieuw bezien

In het Gezondheidsraadadvies uit 2005 is onderscheid gemaakt tussen directe en indirecte voordelen. Directe voordelen betreffen de gezondheidswinst voor de pasgeborene door vroege interventies. Indirecte voordelen betreffen het verkorten van het diagnostische traject en het verminderen van de daarmee samenhangende onzekerheid, het verbeteren van de zorg voor het kind door een snellere diagnose, het voorbereid zijn van de ouders op de manifestatie van een ernstige aandoening bij het kind, en het bieden van reproductieve keuzes voor de ouders.[7]

De commissie neemt afstand van de indeling in directe en indirecte voordelen, vooral omdat de 'indirecte voordelen' zeer ongelijksoortig zijn. Sommige 'indirecte voordelen' kunnen direct aan het kind ten goede komen, zoals een bekorting van het diagnostisch traject en aanpassing van het leven van het kind aan zijn ziekte. Er zijn tevens voordelen voor andere partijen dan het kind: het gezin en derden. Hierbij merkt de commissie op dat voordelen voor het gezin en het kind in wisselwerking staan.

In het licht van het voorafgaande kiest de commissie voor een nieuwe indeling van de voordelen van neonatale screening. De cruciale vraag is wanneer de voordelen voor het kind voldoende zijn om een ziekte in het landelijke, neonatale screeningsprogramma op te nemen.

Voordelen van neonatale screening:

1 het voorkomen van onherstelbare schade bij het kind en/of het bereiken van aanmerkelijke gezondheidswinst voor het kind
2 verkorten van het diagnostisch proces
3 (tijdige) aanpassing van het leven aan de ziekte
4 reproductieve keuzes voor de ouders
5 verlichten van ziektelast in de maatschappij
6 vergroten van wetenschappelijke kennis.[15,16]

2.3.1 *Screenen moet voordeel opleveren voor de pasgeborene*

De commissie sluit zich aan bij het vorige advies en benadrukt dat neonatale screening aanmerkelijke gezondheidswinst voor de pasgeborene moet opleveren. Dit wordt gewaarborgd in het bestaande programma door screening op ernstige, behandelbare aandoeningen. De voordelen voor het kind zijn hierdoor zo groot dat gesteld kan worden dat van de screening afzien onverantwoord is. De hielprik kent een grote acceptatiegraad[17] en dat heeft mogelijk te maken met de aard van de screening. De commissie streeft ernaar de neonatale screening als een helder programma te behouden, waarbij de voordelen voor het te screenen kind evident zijn.

Ernstige aandoeningen

Het huidige pakket van de neonatale screening is met name gericht op het opsporen van behandelbare, ernstige aandoeningen. De vraag rijst of screenen op aandoeningen die de kwaliteit van leven negatief beïnvloeden, maar bijvoorbeeld niet zeer ernstig zijn ook in aanmerking kunnen komen voor neonatale screening. Wanneer deze aandoeningen prevalent genoeg zijn, kan de ziektelast in de maatschappij hierdoor significant afnemen. Bij dergelijke, minder ernstige aandoeningen is de gezondheidswinst voor het gescreende individu beperkter. Ouders kunnen dan goede redenen hebben om van deelname af te willen zien, terwijl het programma nadrukkelijk hoge deelname nastreeft.

Natuurlijk beloop

Een belangrijke vraag is wat er bekend moet zijn over het natuurlijke beloop. Bij zeer zeldzame aandoeningen is deze kennis meestal zeer beperkt. Voor neonatale screening geldt bijvoorbeeld dat een deel van de stofwisselingsziekten niet diepgaand bestudeerd kunnen worden door de beperkte patiëntenaantallen. Soms kan er op geleide van het oordeel van deskundigen voor gekozen worden om deze op te nemen in de screening.

Het beloop van een aandoening is soms ook moeilijk te beschrijven, bijvoorbeeld wanneer er sprake is van fenotypische variabiliteit. Hierbij zijn sommige patiënten met de aandoening zeer ernstig aangedaan en anderen veel minder. Een groot aantal aandoeningen is fenotypisch variabel. Fenotypische variabiliteit kan het gevolg zijn van mutaties in verschillende genen: genetische heterogeniteit. Ook kunnen verschillende mutaties in hetzelfde gen tot verschillen in fenotypi-

sche expressie leiden: allelische variabiliteit. Tot slot kan eenzelfde mutatie als gevolg van (epi)genetische modificatie(s) en/of omgevingsfactoren een variabel fenotype veroorzaken.

Veel aandoeningen vertonen sterke fenotypische variabiliteit. Een voorbeeld is cystic fibrosis (CF), waarbij verschillende mutaties verschillende ziektelast veroorzaken; een groep mutaties veroorzaakt niet-klassieke CF, een andere groep veroorzaakt klassieke CF en weer andere mutaties zijn nieuw en de effecten daarvan zijn onbekend.

Cruciaal is of de verschillende verschijningsvormen van een aandoening door middel van een test onderscheiden kunnen worden. Als dat het geval is, dan kan gekozen worden om alleen te screenen op zich vroeg presenterende, ernstige of behandelbare vormen van de aandoening. Als dat niet zo is, dan is niet altijd duidelijk hoe er om gegaan moet worden met de variatie in de aandoening in de door screening geïdentificeerde groep; dit kan reden om af te zien van opname in het neonatale screeningsprogramma.

2.3.2 Er is een test van goede kwaliteit beschikbaar

De klinische sensitiviteit en specificiteit van een test moeten wetenschappelijk vastgesteld en hoog zijn. Een goede positief voorspellende waarde, waarbij een positieve uitslag een grote kans op ziekte betekent, is noodzakelijk om belasting van de ouders en de screenende autoriteit zo veel mogelijk te beperken. Ook kan onverwacht de kwaliteit van een test tegen vallen (zie bijvoorbeeld homocystinurie in hoofdstuk 5). Het is van belang dat alle testen tijdig geëvalueerd worden zodat waar nodig aanpassingen gedaan worden. Als een test in de praktijk niet aan de verwachtingen voldoet, kan dit reden zijn om een ziekte uit de screening te verwijderen.

Ook andere overwegingen spelen een rol. Het is essentieel om testeigenschappen in samenhang te zien met zowel de ernst en prevalentie van de aandoening, de te boeken gezondheidswinst, de belasting voor ouders en kind door vervolgonderzoek en de doelmatigheid van het programma. Verder moet rekening worden gehouden met de kans op nevenbevindingen bij toepassing van verschillende testmethodes. Zo kunnen sommige ziekten alleen op DNA-niveau worden getest. Dit brengt onvermijdelijk nevenbevindingen in de vorm van informatie over dragerschap met zich mee. De commissie gaat op deze kwesties in de hoofdstukken 6, 7 en 9 nader in.

2.3.3 *Brede acceptatie van het programma*

Informatie voor ouders

Goede informatie die ouders in staat stelt weloverwogen beslissingen te nemen is essentieel. De informatievoorziening is sinds de uitbreiding van de hielprik in 2007 aangepast. Een evaluatie uit 2008 laat zien dat die aanpassing over het algemeen geslaagd is. Wel zijn er nog enkele punten van aandacht. Zo lijken zich problemen voor te doen bij het effectief informeren van bepaalde groepen ouders, in het bijzonder mensen met een laag opleidingsniveau of een buitenlandse achtergrond. Daarnaast is de informatievoorziening bij een hielprik die in het ziekenhuis wordt afgenomen minder goed dan elders. Het is veel ouders niet duidelijk dat ze kunnen kiezen waar het gaat om dragerschapsinformatie en het bewaren van de hielprikkaartjes voor wetenschappelijk onderzoek. Bovendien zouden veel ouders graag meer informatie over de aandoeningen ontvangen.[18] Ook internationaal zijn voorstellen gedaan om voorafgaand aan de screening ouders uitvoeriger te informeren.[11] Zeker wanneer nieuwe aandoeningen aan het screeningsprogramma worden toegevoegd, verdient de informatievoorziening aandacht.

Zolang de neonatale screening haar aard behoudt, is een proactief aanbod, strevend naar maximale deelname gerechtvaardigd, en is het acceptabel als geïnformeerde toestemming niet perfect is. De ouders hebben de mogelijkheid om te weigeren, maar men tracht die situatie zoveel mogelijk te voorkomen omdat dit niet in het belang van het kind is. Wanneer het karakter door toevoegingen drastisch zou veranderen, is verzwaarde informatievoorziening noodzakelijk, terwijl bij voorkeur de basisinformatie helder en eenvoudig is, gezien het streven naar hoge deelname.

Vrijwilligheid van deelname

Anders dan in sommige andere landen is deelname aan het neonatale screeningsprogramme in ons land vrijwillig. Maar ook hier realiseren ouders zich niet altijd dat de neonatale screening vrijwillig is en gaan ze vaak vanzelfsprekend akkoord met de screening. Naarmate het programma volledig te rechtvaardigen is op grond van het belang van het kind, is die vanzelfsprekende deelname acceptabel.

Waarborgen van privacy

Dit criterium staat niet ter discussie in de literatuur. Het is een belangrijke kwestie in de uitvoeringspraktijk, ook omdat het onder druk kan komen te staan. De hielprikkaarten kunnen bijvoorbeeld gebruikt worden voor wetenschappelijk onderzoek of voor identificatie van personen bij calamiteiten.

Toegankelijkheid van behandeling en begeleiding na een positieve uitkomst

Bij de oordeelsvorming over opname van een aandoening in het neonatale screeningsprogramma zijn de kosten van de vervolgbehandeling een relevante factor. Vaak gaat het om dure (wees)geneesmiddelen. Ook het langetermijnperspectief moet dan worden bezien. Het maakt uit of de behandeling in principe eenmalig is (zoals stamceltransplantatie) of een leven lang gegeven zou moeten worden (zoals bij veel vormen van enzymtherapie). De behandeling moet redelijkerwijs gegarandeerd zijn voor opname in het neonatale screeningsprogramma. Verder moet in bepaalde gevallen worden bekeken of de beschikbare capaciteit voor behandeling toereikend is. Ook is het noodzakelijk behandelingen te monitoren en te evalueren.

2.4 Andere overwegingen

Alternatieve of complementaire maatregelen en doelmatigheid

Een punt van aandacht is of met alternatieve of complementaire maatregelen hetzelfde bereikt kan worden als met de neonatale screening. Is neonatale screening de beste of de enige methode om de ervaren gezondheidsproblemen te beperken? In het Verenigd Koninkrijk geldt als criterium dat de mogelijkheden voor primaire preventie voor een bepaalde aandoening expliciet overwogen moeten zijn. Een voorbeeld hiervan zouden primaire preventieve maatregelen gedurende de zwangerschap kunnen zijn, zoals voor infectieziekten.[19,20]

De commissie wijst in dit kader ook expliciet op de (toenemende) mogelijkheden van preconceptionele screening op dragerschap voor bepaalde ernstige autosomaal recessieve of geslachtsgebonden aandoeningen. De commissie onderschrijft de conclusies uit het Gezondheidsraadadvies *Preconceptiezorg; voor een goed begin* uit 2007.[19]

Doelmatigheid is bij de ziekten die in aanmerking komen voor opname in de neonatale screening problematisch, onder andere door de lage prevalentie van

ziekten en de daardoor beperkte voor handen zijnde data. De commissie acht de gezondheidswinst in sommige gevallen zo groot, dat opname van deze aandoeningen vrijwel altijd doelmatig zal zijn (categorie 1). Wanneer de gezondheidswinst beperkter is, is het belangrijk doelmatigheid expliciet mee te nemen in de overwegingen (categorie 2B). De commissie heeft doelmatigheid impliciet mee gewogen om tot haar oordeel te komen.

2.5 Neonatale screening op niet-behandelbare aandoeningen

Patiëntenorganisaties, waaronder de VSOP, zijn voorstander van optionele opname van niet-behandelbare aandoeningen in het neonatale screeningsprogramma. Ook in de wetenschappelijke literatuur wordt gesproken over uitbreiding van de neonatale screening met bijvoorbeeld de ziekte van Duchenne,[21] en spinale spieratrofie.[22-25] Tevens zijn er projecten geweest waarbij neonataal gescreend is op de ziekte van Duchenne.[8]

Voor de commissie was dit reden om uitgebreid van gedachten te wisselen over de eventuele opname van niet-behandelbare aandoeningen in het neonatale screeningsprogramma. Hierbij heeft de commissie eerst geïnventariseerd welke voordelen er kunnen zijn van screening op niet-behandelbare aandoeningen. Vervolgens heeft de commissie dit bezien in het licht van het doel van de neonatale screening. Tenslotte heeft de commissie beoordeeld of opname van niet-behandelbare aandoeningen in het neonatale screeningsprogramma wenselijk is.

De commissie heeft zich gebogen over de mogelijke voordelen, die te verwachten zijn bij neonatale screening op niet-behandelbare aandoeningen die primair aan het kind toekomen en die gezondheidswinst kunnen opleveren. Het gaat om type 2 (verkorting diagnostisch proces) en type 3 (aanpassing van het leven om aandoening op te vangen).[16,26] Het type II voordeel kan gezondheidsverlies beperken: het verkorten van het diagnostische proces kan schade door (te) invasieve diagnostiek of verkeerde behandelingen voorkomen. Daarnaast kan een langdurig diagnostisch proces negatieve effecten hebben op het psychosociale welzijn van kind en zijn/haar familie. Voordeel type 3 beschrijft de mogelijkheid het leven van het gezin aan te passen op het bekend worden van een aandoening. Als een gezin goed voorbereid is op de aandoening en de gevolgen daarvan, zal dit waarschijnlijk het welzijn van het kind vergroten.

Een ander voordeel (type 4) mnbehelst de mogelijkheid tot reproductieve keuzes.[15] Dit voordeel komt primair de ouders ten goede, maar het wordt wel als een belangrijk bijkomend voordeel gezien.[27]

Er is vooralsnog weinig wetenschappelijk bewijs dat de beschreven voordelen ook daadwerkelijk gelden en hoe groot ze zijn. Bijvoorbeeld de ouder- en

patiëntenorganisatie voor de ziekte voor Duchenne heeft geïnventariseerd hoeveel schade er ontstaat door vertraging, foute diagnoses en invasieve diagnostiek. Echter, deze data zijn nog niet gepubliceerd en daarom niet wetenschappelijk te beoordelen.

Er zijn ook nadelen aan neonatale screening op niet-behandelbare aandoeningen. Het eerste nadeel is dat het screenen op een niet-behandelbare aandoening bij het kind gezien kan worden als een inbreuk op zijn/haar recht op een open toekomst. Een tweede nadeel is dat het vroeger kennis hebben van een aandoening de eerste tijd met de pasgeborene overschaduwt, dit wordt in de literatuur het verlies van de 'gouden jaren' genoemd.[16]

Empirische data over de nadelen van vroege kennis van niet-behandelbare aandoeningen zijn beperkt. Uit een lange-termijn psychosociale follow-up studie bij 20 families, waarbij de ziekte van Duchenne bij een zoon was geïdentificeerd via een opt-in neonataal screeningsprogramma, bleek dat er in deze families weinig psychosociale schade was ontstaan als gevolg van de vroege vaststelling van de ziekte.[28]

De commissie vindt de mogelijke voordelen voor het kind voldoende om opname van niet-behandelbare ziekten serieus te overwegen. Het is vóór opname noodzakelijk dat er voldoende wetenschappelijke evidentie is dat de verwachte voordelen daadwerkelijk gelden en voldoende substantieel zijn. Om duidelijker te krijgen of de commissie onder bijzondere omstandigheden screening op niet-behandelbare aandoeningen toch zou willen aanbevelen, heeft de commissie de ziekte van Duchenne in meer detail overwogen, zie box 1.

Box 1, Duchenne spierdystrofie

Jongens met Duchenne spierdystrofie krijgen vanaf hun tweede levensjaar in het algemeen problemen met de grove motoriek.[1] Duchenne spierdystrofie is progressief en alle spieren, inclusief het hart zijn aangedaan. Jongens worden tegenwoordig dankzij ondersteunende behandeling en beademing ongeveer 40 jaar.[2] Duchenne spierdystrofie is een X-chromosomaal recessieve aandoening en wordt veroorzaakt door mutaties in het dystrofine-gen. Als het dystrofine-gen niet functioneert veroorzaakt dit progressieve spierafbraak. Het dystrofine-gen is groot en mutatiegevoelig. Jongens met Duchenne hebben geen kans op reproductie. Mede daardoor is er een groot aantal sporadische gevallen. Sinds prenatale diagnostiek voor Duchenne is

geïntroduceerd in Nederland, blijkt dat de incidentie van Duchenne spierdystrofie niet daalt.[3]

Er is geen bewezen, voldoende effectieve behandeling en dus geldt de ziekte van Duchenne vooralsnog als niet behandelbaar. Wel zijn er studies die positieve effecten laten zien van vroege behandeling met steroïden.[4,5] De screeningstest voor de ziekte van Duchenne is in Wales gevalideerd, deze test heeft een acceptabele specificiteit (99,7%) en positief voorspellende waarde (38%), echter de sensitiviteit (81,6%) laat iets te wensen over.[8,9] De tijd tussen de eerste symptomen en uiteindelijke diagnose van Duchenne spierdystrofie is vaak lang: gemiddeld 2,5 jaar.[1] Redenen hiervoor zijn een gebrek aan 'awareness' bij de artsen en het feit dat Duchenne spierdystrofie zich ook kan presenteren als algemene ontwikkelingsachterstand. Voor de ouders en het kind kan een dergelijke 'diagnostische odyssee' zeer belastend zijn. Het is waarschijnlijk dat door verkeerde diagnoses schade aan de jongentjes met Duchenne gedaan wordt. Verder kunnen door een vroegere diagnose andere voordelen binnen bereik van kinderen en ouders komen, zoals tijdige ondersteuning op school en adequate psychische begeleiding. Als gevolg van misdiagnoses ondergaat 54% van de kinderen aanvankelijk een verkeerde behandeling, inclusief operaties in 5% van de gevallen (Duchenne Parent Project). Wetenschappelijke publicaties over deze nadelige gevolgen van vertraagde diagnose zijn er niet. Hierdoor is het niet mogelijk om te evalueren hoeveel gezondheidsschade voorkomen zou kunnen worden door vroege diagnose. Tot slot zijn de reproductieve voordelen na screening bijzonder van belang bij Duchenne spierdystrofie. Deze ziekte heeft relatief veel de novo mutaties en dus veel sporadische gevallen. Een deel van deze sporadische gevallen is gebaseerd op een de novo mutatie in de patiënt zelf. In dat geval is er geen herhalingsrisico. Een deel van de sporadische gevallen van Duchenne spierdystrofie is gebaseerd op een de novo mutatie in de moeder. Een mutatie in de moeder kan herkend worden door preconceptionele dragerschapsscreening. Het risico op een aangedane zoon voor een Duchenne draagster is 25%. Sommige mutaties vinden plaats in kiembaan van de moeder (zgn. kiembaanmozaicisme), deze kunnen door preconceptie dragerschapsscreening niet herkend worden.[13,14] Bij kiembaanmozaicisme is het herhalingsrisico 7%.

Er is onvoldoende evidentie dat screening op de ziekte van Duchenne als niet-behandelbare aandoening op dit moment voldoende in het belang is van het kind, aanvullende wetenschappelijke evidentie kan tot heroverweging

leiden. Wanneer er goede evidentie is dat een vroeg gestarte behandeling, tot significante gezondheidswinst leidt, zou de ziekte van Duchenne als behandelbare ziekte in aanmerking komen voor opname in het neonatale screeningsprogramma.

Een cruciale vraag voor de commissie is: past screening op niet-behandelbare ziekten in de bestaande neonatale screening, als proactief aanbod van de overheid? Neonatale screening op niet-behandelbare aandoeningen is wezenlijk anders dan de screening op behandelbare aandoeningen. Er zijn geen voordelen van screening in de zin van medicatie of aanpassing van dieet. Vanwege de complexere voordelen en het feit dat screening op niet-behandelbare aandoeningen vergunningplichtig is, zou een uitgebreidere informatie- en toestemmingsprocedure noodzakelijk zijn.

De commissie beschouwt de eventuele opname van niet-behandelbare aandoeningen als een principiële keuze. Een meerderheid van de commissie beschouwt een uitbreiding met niet-behandelbare aandoeningen als niet (overtuigend) in het belang van het gescreende kind. Daarnaast verandert opname van niet-behandelbare aandoeningen de aard van de neonatale screening; het uitbreiden naar niet-behandelbare aandoeningen is nadelig voor de helderheid van het programma en verzwakt daarmee de gedegen verantwoording voor het gehele programma. Daarom adviseert de commissie om screening op niet-behandelbare aandoeningen niet aan het programma van neonatale screening toe te voegen.

Wel wil zij hier nog twee aanbevelingen aan toevoegen. Bij bepaalde, vooralsnog niet-behandelbare, aandoeningen kan (vergunningplichtig) onderzoek worden opgezet (in parallel met de neonatale screening) met de vraag of er significante gezondheidswinst door vroege interventies of diagnose is. Verder vindt de commissie het essentieel in te zetten op een betere diagnostiek en zorg voor kinderen met onduidelijke symptomen of ontwikkelingsachterstanden.

2.6 Omgaan met de criteria

De afweging of aandoeningen en ziekten in aanmerking komen voor opname in het neonatale screeningsprogramma is niet eenvoudig. De commissie kiest ervoor het doel van de screening scherp af te bakenen, maar een kwalitatieve weging van de criteria blijft nodig. Voor alle aandoeningen moet geëvalueerd

worden in hoeverre aan de individuele criteria voldaan is en of in samenhang de opname in het programma wenselijk is. De in tabel 1 beschreven indeling in categorieën komt grotendeels overeen met die in het advies uit 2005, met dit verschil dat categorie 2 nu een onderverdeling kent.

Categorie 1: aandoeningen die in aanmerking komen voor opname

- Neonatale screening voorkomt aanzienlijke, onherstelbare schade en/of levert aanmerkelijke gezondheidswinst op voor het kind
- Er is een testmethode van bewezen kwaliteit

Categorie 2A: aandoeningen die verder moeten worden onderzocht

- Neonatale screening voorkomt aanzienlijke, onherstelbare schade en/of levert aanmerkelijke gezondheidswinst op voor het kind
- Er is (nog) geen testmethode van bewezen kwaliteit

Categorie 2B: aandoeningen die in aanmerking kunnen komen voor opname na een afweging van de voor- en nadelen, inbegrepen doelmatigheid

- Neonatale screening levert gezondheidswinst op
- Er is een testmethode van bewezen kwaliteit

Categorie 3: aandoeningen die niet in aanmerking komen voor opname

- Neonatale screening levert geen gezondheidswinst op
- Er kunnen wel andere voordelen zijn voor de kwaliteit van leven, zoals bekorting van het diagnostisch traject (zonder het voorkomen of beperken van gezondheidsschade).

Hoofdstuk **3**

Stofwisselingsziekten

Tot de 17 aandoeningen waarop momenteel neonataal gescreend wordt behoren 13 stofwisselingsziekten. Het wetenschappelijk onderzoek naar deze ziekten vordert snel, vandaar dat periodiek moet worden bezien welke nieuwe stofwisselingsziekten een plaats in het screeningsprogramma verdienen. Daarover gaat het in dit hoofdstuk. In het achtergronddocument is uitgebreide informatie te vinden over alle hieronder besproken stofwisselingsziekten.[126]

3.1 Kandidaatziekten op het spoor

3.1.1 Identificatie

De commissie heeft op een aantal manieren in kaart gebracht welke stofwisselingsziekten kandidaat zijn voor opname in het neonatale screeningsprogramma. Ten eerste heeft zij geïnventariseerd op welke ziekten in andere landen wordt gescreend (zie bijlage D). Ten tweede heeft zij onderzocht voor welke ziekten de afgelopen jaren betere hielpriktests of behandelmogelijkheden beschikbaar zijn gekomen. En ten derde is het veld geconsulteerd over kansrijke kandidaatziekten.

3.1.2 *Classificatie*

In het vorige hoofdstuk heeft de commissie uiteengezet welke criteria zij hanteert voor opname van ziekten in het neonatale screeningsprogramma. Aan de hand van deze criteria kunnen de beoordeelde aandoeningen in één van de categorieën, 1, 2A, 2B, of 3, worden geplaatst.

Er bestaan veel stofwisselingsziekten, die stuk voor stuk (zeer) zeldzaam zijn. Hierdoor is het in de praktijk vaak niet mogelijk om via randomised controlled trials, de gouden standaard in effectiviteitsonderzoek, de kwaliteit van een behandelingsmethode vast te stellen. Bovendien is er dikwijls sprake is van fenotypische variabiliteit, wat het onderzoek verder compliceert. Grondslag voor de beoordeling door de commissie vormen daarom meestal *case studies* en *case series*. Bij gebrek aan gegevens kan het ook zijn dat een aandoening zich niet in een van de categorieën laat indelen. Dergelijke aandoeningen zijn in dit advies buiten beschouwing gelaten.

3.2 Ziekten in categorie 1

Bij ziekten in deze categorie kan door opname in het neonatale screeningsprogramma aanzienlijke, onherstelbare schade voorkomen worden. Het gaat vaak om het voorkomen van metabole crises en daarmee samenhangende sterfte of ernstige neurologische schade. Zie voor uitgebreidere informatie ook het achtergronddocument (referentie naar achtergronddocument).

Categorie 1 Ziekten waarbij door neonatale screening aanzienlijke, onherstelbare, schade voorkomen kan worden en waarvoor een goede testmethode bestaat die getoetst is binnen de omstandigheden van een neonatale screening.

Ziekte	Advies: wel / niet opnemen in neonatale screening	Is er sprake van nevenbevindingen	Is er sprake van een brede fenotypische variatie; en zo ja, waarop is de screening gericht?	Welke technische aanpassingen zijn nodig voor opname in de screening?
Methylmalon acidemie (MMA)	WEL	Ja	Ja, primair op de '*late onset*' vorm	Relatief weinig: aanpassing van de huidige screeningstechniek. Pilot studie.
Propion acidemie (PA)	WEL	Ja	Ja, primair op de '*late onset* ' vorm	Relatief weinig: aanpassing van de huidige screeningstechniek. Pilot studie.
Carnitine acylcarnitine translocase deficiëntie CACT)	WEL	Nee	Ja, screening gericht op alle vormen	Relatief weinig: aanpassing van de huidige screeningstechniek. Pilot studie.
Carnitine palmitoyltransferase deficiëntie type 1 (CPT1)	WEL	Nee	Nee	Relatief weinig: aanpassing van de huidige screeningstechniek. Pilot studie.

Carnitine palmitoyltransferase deficiëntie type 2 (CPT2)	WEL	Nee	Ja, screening gericht op alle vormen	Relatief weinig: aanpassing van de huidige screeningstechniek. Pilot studie.
Methyl-acetoacetyl-CoA thiolase deficiëntie; ketothiolase deficiëntie (MAT)	WEL	Ja	Ja, screening gericht op alle vormen	Relatief weinig: aanpassing van de huidige screeningstechniek. Pilot studie.
Organische cation transporter 2; primaire carnitine deficiëntie (OCTN2)	WEL	Nee	Ja, screening gericht op alle vormen	Niets. In het huidige screeningsprogramma wordt OCTN2 al opgespoord als nevenbevinding.
Mucopolysaccharidosis type 1, Hurler syndroom (MPS1)	WEL	Nee	Ja, primair op het ernstige Hurler fenotype	Introductie nieuwe enzym assay aan het screeningpakket. Pilot studie noodzakelijk.
X-gebonden adrenoleukodystrofie[a] (X-ALD)	WEL	Ja	Ja, primair op de cerebrale X-ALD vorm	Aanpassing en uitbreiding van de huidige screeningstechniek. Pilot studie noodzakelijk.
guanidinoacetaat methyltransferase deficientie (GAMT)	WEL	Ja	Nee	Aanpassing van de huidige screeningstechniek. Pilot studie noodzakelijk.

[a] Uitsluitend bij mannelijke pasgeborenen.

3.2.1 Methylmalon acidemie (MMA) en Propionacidemie (PA)

MMA en PA behoren tot de groep van de organische zuursyndromen. Beide ziekten vertonen sterke fenotypische variabiliteit. Patiënten kunnen zich zowel presenteren in de neonatale periode als op latere leeftijd. Op lange termijn leiden deze ziekten tot ernstige neurologische schade, en mogelijk tot coma en overlijden. Voor een deel van de MMA-patiënten bestaat de behandeling uit het toedienen van een hoge dosis vitamine B12, meestal in combinatie met een dieetbehandeling. Andere MMA-patiënten reageren niet op vitamine B12; voor hen is dieetbehandeling de enige therapie.

Voor PA is dezelfde dieetbehandeling aangewezen. Met name patiënten met de *late onset* vorm hebben baat bij een tijdige start van de behandeling.[29] De screeningstest voor MMA en PA bestaat uit een tandem massaspectrometrische analyse van het hielprikbloed (bepaling van C3 carnitine).[30] Op grond van de gezondheidswinst voor de *late onset* vorm van MMA en PA beveelt de commissie opname in het neonatale screeningsprogramma aan.

3.2.2 Carnitine acylcarnitine translocase deficiëntie (CACT)

CACT deficiëntie behoort tot de groep van vetzuuroxidatiestoornissen.[31] Er is een brede fenotypische variabiliteit, waarbij early onset patiënten ernstigere

symptomen vertonen, zoals neurologische symptomen en ernstige hart- en leverziekte na een periode van vasten. Het fenotype van de late onset patiënten is milder.[32,33] Onbehandeld leidt de aandoening tot ernstige hersenschade, hartfalen en uiteindelijk overlijden. Behandeling van CACT bestaat uit een dieet en eventueel medicatie.[32,34] Ondanks behandeling overlijdt een deel van de patiënten aan hartfalen.[32] Het voorkomen van een eerste crisis door het tijdig beginnen van de dieetbehandeling is het grootste voordeel van neonatale screening op CACT.

De test voor CACT bestaat uit een tandem massaspectrometrische bepaling van acyl-carnitines in het hielprikbloed. Op grond van de gezondheidswinst voor alle vormen van CACT adviseert de commissie tot opname in het neonatale screeningsprogramma.

3.2.3 Carnitine palmitoyltransferase deficiëntie (CPT 1 en CPT 2)

CPT1 deficientie behoort tot de groep van vetzuuroxidatiestoornissen.[31] De klinische verschijnselen treden meestal kort na de geboorte op.[35] Onbehandeld leidt de aandoening tot ernstige hersenschade en uiteindelijk overlijden. Indien metabole ontsporing wordt voorkomen, is de prognose goed. De behandeling bestaat uit het voorkomen van langdurig vasten. De test voor CPT 1 bestaat uit een tandem massaspectrometrische bepaling van een acyl-carnitine-ratio.[35-38]

De commissie beveelt opname van CPT1 in het neonatale screeningsprogramma aan.

Ook CPT2 deficiëntie behoort tot de groep vetzuuroxidatie stoornissen.[31] Er bestaan drie klinische vormen. Patiënten met de zeer ernstige neonatale vorm overlijden binnen een maand na de geboorte. In veel gevallen zijn de hersenen en nieren structureel abnormaal. Bij de infantiele (hepato-cardio-musculaire) vorm treden de symptomen in de eerste levensjaren op. Vasten of een intercurrente ziekte kunnen leiden tot ernstige symptomen. De meest voorkomende vorm van CPT2 deficiëntie is de klassieke/ adulte (myopathische) vorm. De behandeling van CPT2 deficiëntie bestaat uit het vermijden van vasten en eventueel medicatie (fibraten). Presymptomatische behandeling zal gezondheidswinst opleveren voor patiënten met de infantiele en de adulte vorm. De test voor CPT2 bestaat uit een tandem-massaspectrometrie bepaling van acyl-carnitines.[39] Op grond van de gezondheidswinst voor de klassieke en de infantiele vorm van CPT2 beveelt de commissie opname in het neonatale screeningsprogramma aan.

3.2.4 *Methyl-acetoacetyl-CoA thiolase deficiëntie; ketothiolase deficiëntie (MAT)*

MAT deficiëntie kenmerkt zich klinisch door terugkerende episodes met ketoacidose. De meeste patiënten presenteren zich in de eerste twee levensjaren (6-24 maanden). Het herstel na de acute periode is meestal volledig, maar soms is er sprake van neurologische restverschijnselen. Sommige patiënten blijven asymptomatisch tot aan de volwassenheid.[40,41] De behandeling bestaat uit het voorkomen van vasten en een dieet met een lichte eiwitbeperking, waarmee de prognose gunstig is.[41] Wanneer de diagnose bekend is, kunnen er ernstige complicaties, zoals irreversibele neurologische schade of sterfte, voorkomen worden.
Screening op MAT bestaat uit een tandem massaspectrometrische bepaling van een verhouding van acylcarnitines.[42-44] Bij deze testmethode bestaat een reële kans op foutnegatieve uitslagen, maar de gezondheidswinst voor de patiënten die wel gediagnosticeerd worden is groot. De commissie adviseert MAT op te nemen in het neonatale screeningsprogramma.

3.2.5 *Organische cation transporter 2 (OCTN2)*

OCTN2 deficiëntie (primaire carnitine deficiëntie) leidt tot vetzuuroxidatiestoornissen.[31] Er is een brede fenotypische variabiliteit. Patiënten kunnen zich presenteren op de kinderleeftijd met levensbedreigende hypoglycaemie en leverziekte of met cardiomyopathie, maar ook op volwassen leeftijd met vermoeidheid en hartritmestoornissen. OCTN2 deficiëntie kan ook geheel zonder symptomen verlopen.

OCTN2 deficiëntie is uitstekend behandelbaar. De behandeling bestaat uit dagelijks gebruik van carnitine als medicatie. Screening op OCTN2 deficiëntie vindt plaats door meting van de totale vrije carnitine-concentratie in het bloed van de pasgeborene met behulp van tandem-massaspectrometrie. OCTN2 deficientie wordt nu al als nevenbevinding in het huidige screeningsprogramma gediagnosticeerd. De commissie adviseert OCTN2 op te nemen in het neonatale screeningsprogramma.

3.2.6 *Mucopolysaccharidosis type 1 (MPS I)*

MPS I is een lysosomale stapelingsziekte en kent een brede fenotypische variabiliteit. Het meest voorkomende fenotype (> 80 procent van de patiënten met MPS I) is het ernstigste: het Hurler fenotype.[45] Patiënten met dit fenotype (MPS I-H)

hebben binnen het eerste levensjaar progressieve lichamelijke klachten en vanaf de leeftijd van ongeveer 2 jaar progressieve hersenziekte. Zonder behandeling overlijden kinderen met MPS I-H in de tweede decade van het leven. De mediane leeftijd waarop in Nederland de diagnose MPS I-H wordt gesteld bedraagt 10 maanden.[46] De spreiding is echter groot. Bij patiënten met de veel zeldzamere, relatief mildere, fenotypen van MPS I (het Hurler/Scheie en Scheie fenotype; MPS I-H/S en MPS I-S), ontstaan de meeste progressieve lichamelijke klachten al ruim voor de leeftijd van 10 jaar. Bij deze mildere fenotypen is er minder tot geen sprake van ziekte van de hersenen.

Behandeling van MPS I-H bestaat uit hematopoietische stamceltransplantatie (HSCT). Vroege HSCT kan de cognitieve achteruitgang bij patiënten met MPS I-H voorkomen of beperken en voorkomt de progressie van een aantal lichamelijke symptomen.[47,48] De recente introductie van de techniek waarbij navelstrengstamcellen gebruikt worden voor HSCT, heeft de kans op het snel vinden van een geschikte donor sterk vergroot en daarmee de prognose verbeterd. Voor patiënten met de relatief mildere fenotypes van MPS I (MPS I-H/S en MPS I-S) bestaat de behandeling uit intraveneuze enzymtherapie (ERT, Aldurazyme).[48] Deze behandeling kan de progressie van een aantal lichamelijk klachten stoppen of verminderen.

De methode voor screening op MPS I bestaat uit een enzymmeting. De introductie van navelstrengbloed als stamcelbron heeft de kans op een snelle en succesvolle HSCT bij MPS I-H sterk verbeterd. Vroege opsporing kan leiden tot grote gezondheidswinst. Op grond hiervan adviseert de commissie MPS I op te nemen in het neonatale screeningsprogramma.

3.2.7 X-ALD

X-ALD is een peroxisomale stofwisselingsziekte die ontstaat door mutaties in het ABCD1 gen op het X-chromosoom.[49,50] X-ALD veroorzaakt bij mannen drie verschillende klinische presentaties: bijnierschorsinsufficiëntie (Addison-only fenotype) voor de leeftijd van 18 jaar; progressieve cerebrale demyelinisatie (cerebrale ALD) vóór de leeftijd van 18 jaar; en myelopathie (adrenomyeloneuropathie fenotype) of combinaties van deze symptomen.[51] Het is onvoorspelbaar welke symptomen zullen ontstaan bij mannen met X-ALD, ook binnen dezelfde familie. Bij vrouwen ontstaat meestal op latere leeftijd een vorm van adrenomyeloneuropathie.[52]

Een aantal vormen van X-ALD bij jongens en mannen is goed te behandelen.[51] Voor bijnierschorsinsufficiëntie bestaat de behandeling uit tijdige start van hormoonsuppletie. Voor cerebrale ALD is de curatieve behandeling hematopoie-

tische stamcel transplantatie (HSCT) waarbij gebruik gemaakt kan worden van stamcellen die geïsoleerd zijn uit navelstrengbloed waardoor transplantatie snel mogelijk is.[53,54] Onbehandeld is cerebrale ALD vrijwel altijd snel progressief en dodelijk. Zonder screening wordt namelijk de diagnose vrijwel altijd te laat gesteld om een behandeling met HSCT succesvol te laten zijn. Adrenomyeloneuropathie is niet-behandelbaar.

Er is een betrouwbare test voor X-ALD die bestaat uit het bepalen van metabolieten in het hielprikbloed. Vervolgscreening is noodzakelijk door middel van periodieke MRI-scans om de ontwikkeling van cerebrale X-ALD te herkennen voordat er klachten of afwijkingen bij neurologisch onderzoek zijn, zodat een curatieve stamceltransplantatie plaats kan vinden.

Screening voor X-ALD is alleen zinvol bij mannelijke pasgeborenen, omdat de symptomen bij vrouwen meestal later ontstaan en niet-behandelbaar zijn. De commissie adviseert alleen screening op X-ALD voor mannelijke pasgeborenen op te nemen in het neonatale screeningsprogramma. Nagegaan moet worden in hoeverre het mogelijk is om zonder efficiencyverlies uitsluitend op mannelijke pasgeborenen te screenen.

3.2.8 Guanidinoacetaat methyltransferase (GAMT) deficiëntie

GAMT deficiëntie is een stofwisselingsziekte in de creatinestofwisseling. Patiënten presenteren zich met achterstand in neurologische ontwikkeling, epilepsie of een bewegingsstoornis. De behandeling is creatinesuppletie eventueel aangevuld met andere maatregelen. Onbehandeld leidt GAMT deficiëntie tot progressieve hersenschade; vroegtijdige behandeling kan deze schade voorkomen.[55] Zeer recent is een screeningstest voor GAMT deficiëntie ontwikkeld, waarbij gescreend wordt op guanidinoacetaat en op verhoging van de verhouding tussen guanidinoacetaat en creatine. De resultaten zijn positief, met slechts 0,08 procent foutpositieven en na een tweede test geen foutpositieven. In een tweetal pilot studies werden geen foutnegatieven gevonden.[56,57] De commissie adviseert GAMT deficiëntie op te nemen in het neonatale screeningsprogramma.

3.3 Ziekten in categorie 2A

3.3.1 De ziekte van Pompe

De ziekte van Pompe (glycogeenstapelingsziekte type II) is een lysosomale stapelingsziekte die zich presenteert met een progressieve spierziekte. De ziekte leidt tot ademhalingsproblemen, motorische problemen en een verkorte levens-

verwachting. De ziekte kan op elke leeftijd tot uiting komen. Er is een spectrum waarbij onderscheid gemaakt kan worden tussen een klassieke (infantiele) en niet-klassieke (niet-infantiele) presentatie.[58]

De klassieke vorm van de ziekte van Pompe komt kort na de geboorte tot uiting en wordt gekenmerkt door een progressieve cardiomyopathie en spierzwakte. Kinderen overlijden zonder behandeling vrijwel altijd voor het eerste levensjaar. Patiënten met de niet-klassieke vorm laten een meer geleidelijk ziektebeloop zien en de eerste symptomen treden vaak pas op (jong)volwassen leeftijd op. Door progressieve spierzwakte kunnen deze patiënten uiteindelijk rolstoelafhankelijk worden en ademhalingsondersteuning nodig hebben, soms al op de kinderleeftijd.[58]

In 2006 is intraveneuze enzymtherapie als behandeling voor de ziekte van Pompe geregistreerd. Deze behandeling heeft een positief effect op de overleving, de hypertrofische cardiomyopathie en het bereiken van ontwikkelingsmijlpalen bij patiënten met de klassiek infantiele vorm.[59] Bij patiënten met de niet-klassieke vorm werd een significant effect aangetoond op de loopafstand, longfunctie, spierkracht, vermoeidheid en overleving.[60] De kosten van enzymtherapie zijn zeer hoog en patiënten hebben het hele leven medicatie nodig. Tegen die achtergrond werd in Nederland in 2012-2013 gediscussieerd over de doelmatigheid van het al dan niet vergoeden van dit medicijn bij de niet-infantiele vorm van deze ziekte.

De commissie meent dat neonatale screening op de ziekte van Pompe gericht moet zijn op de infantiele vorm van de ziekte, aangezien patiënten met de niet-klassieke vorm vaak vele jaren, soms tot ver in de volwassen leeftijd, zonder klachten kunnen leven. Bovendien is bij hen het effect van behandeling relatief geringer.

Screening door enzym-meting zal zowel patiënten met de klassiek-infantiele vorm van de ziekte als de niet-klassieke vorm van de ziekte opsporen. Vervolgens zou door mutatieanalyse deze laatste groep van patiënten onderscheiden kunnen worden van de patiënten met de klassieke, infantiele vorm.

Het vervolgens niet rapporteren van deze individuen met een niet-klassieke, niet-infantiele vorm van de ziekte van Pompe acht de commissie onwenselijk. Een mogelijkheid om direct en uitsluitend op de infantiele vorm van de ziekte van Pompe te screenen bestaat uit mutatie-analyse van het gen dat codeert voor het bij deze ziekte deficiënte enzym. Op dit moment is echter de stand van techniek nog onvoldoende om als eerstelijnstest deze mutatie-analyse in te zetten binnen het neonatale screeningsprogramma. De commissie verwacht echter dat dit op afzienbare termijn mogelijk zal worden (zie hiervoor hoofdstuk 9). De

commissie beveelt neonatale screening op de ziekte van Pompe op dit moment niet aan.

3.3.2 *Cerebrotendineuze xanthomatose (CTX)*

CTX wordt veroorzaakt door een defect in de galzuursynthese. Het is een ziekte met langzaam toenemende, uiteindelijk ernstige neurologische symptomen.[61,62] CTX is uitstekend medicamenteus te behandelen (suppletie van galzuren, soms gecombineerd met statines). Naarmate de behandeling vroeger wordt gestart is deze meer effectief.[62,63] Er is een veelbelovende test voor de diagnostiek van CTX in bloedspotjes. De test is echter nog onvoldoende gevalideerd op neonatale bloedspotjes.[64] De commissie adviseert om zo spoedig mogelijk deze validatie uit te voeren middels een wetenschappelijk onderzoek. Indien deze methode voldoet aan specificiteit- en sensitiviteitscriteria adviseert de commissie CTX op te nemen in het screeningsprogramma. Op dit moment adviseert de commissie CTX niet op te nemen in het neonatale screeningsprogramma.

Categorie 2A Ziekten waarbij door neonatale screening aanzienlijke, onherstelbare schade voorkomen kan worden maar waarvoor geen goede testmethode bestaat die getoetst is binnen de omstandigheden van een neonatale screening.

Ziekten	Advies: wel / niet opnemen in neonatale screening	Is er sprake van een brede fenotypische variatie, en zo ja, waarop is de screening primair gericht?	Overwegingen van de commissie
Alfa-glucosidase deficiëntie; ziekte van Pompe[a]	NIET	Ja, uitsluitend op de ‘infantiele’ vorm	Indien een screeningsmethode ontwikkeld is die uitsluitend de patienten met de infantiele vorm identificeert kan de infantiele vorm van Pompe in het screeningsprogramma worden opgenomen, mits er een redelijke garantie bestaat dat de behandeling voor de geïdentificeerde patienten beschikbaar is/blijft.
Cerebrotendineuze xanthomatose (CTX)	NIET	Nee	De commissie adviseert een wetenschappelijke pilot studie naar de sensitiviteit en specificiteit van een reeds ontwikkelde screeningsmethode te bevorderen. Indien deze methode ontwikkeld is en voldoet aan specificiteit- en sensitiviteit criteria adviseert de commissie CTX op te nemen in het screeningsprogramma.

Phosphogluco-mutase 1 deficiëntie (PGM1)	NIET	Ja, op alle vormen	De commissie adviseert een wetenschappelijke pilot studie naar de sensitiviteit en specificiteit van een reeds ontwikkelde screeningsmethode te bevorderen. Indien deze methode ontwikkeld is en voldoet aan specificiteit- en sensitiviteit criteria adviseert de commissie PGM1 op te nemen in het screeningsprogramma.
Cystinose[a]	NIET	Nee	Screening op cystinose lijkt op dit moment alleen betrouwbaar mogelijk d.m.v. mutatie/gen-analyse
Methyleentetrahydrofolaat reductase deficiëntie[a] (MTHFR)	NIET	Nee	Screening op MTHFR lijkt op dit moment alleen betrouwbaar mogelijk d.m.v. mutatie/gen-analyse

[a] Deze ziekten kunnen alleen op DNA-niveau gescreend worden, zie hoofdstuk 9.

3.3.3 *Phosphoglucomutase 1 deficiëntie (PGM1)*

Phosphoglucomutase 1 deficiëntie kan leiden tot lage bloedsuikerspiegels en andere symptomen, waaronder hartfalen. PGM1 deficiëntie kan leiden tot vroegtijdig overlijden.[65,66] Er is sprake van fenotypische variabiliteit.

Voor behandeling van de lage bloedsuikerspiegels is toediening van complexe koolhydraten (zoals maïzena) in het dieet succesvol. Daarnaast zijn enkele patiënten met succes behandeld door suppletie van galactose aan de voeding.[67]

In een recente publicatie wordt een testmethode beschreven voor PGM1 deficiëntie in bloedspots. Deze methode is nog niet gevalideerd voor de neonatale populatie.[67] De commissie adviseert deze validatie uit te voeren middels wetenschappelijk onderzoek. Indien deze methode voldoet aan specificiteit- en sensitiviteit criteria adviseert de commissie PGM1 op te nemen in het screeningsprogramma. Op dit moment adviseert de commissie PGM1 niet op te nemen in het neonatale screeningsprogramma.

3.3.4 *Cystinose en Methyleentetrahydrofolaat reductase (MTHFR) deficiëntie*

Categorie 2B Ziekten waarbij door neonatale screening beperktere gezondheidswinst kan worden geboekt en een goede testmethode bestaat.

Ziekten	Advies: wel / niet opnemen in neonatale screeningsprogramma	Is er sprake van een uitgesproken brede fenotypische presentatie, en zo ja, waarop is de screening primair gericht?	Overwegingen van de commissie
Galactokinase deficientie (GALK)	WEL	Nee	Neonatale screening kan het ontstaan van (dubbelzijdig) cataract bij patiënten met GALK deficiëntie voorkomen. Dubbelzijdig cataract bij zuigelingen kan, indien niet tijdig behandeld, leiden tot onherstelbaar visus verlies. Er is bij screening op GALK deficientie geen sprake van nevenbevindingen.
Argininosuccinaat lyase deficientie (ASL)	NIET	Ja	Er is onvoldoende aangetoond dat vroege start van behandeling leidt tot een significante verbetering van het beloop van de ziekte.

Voor deze twee, goed behandelbare, ziekten geldt dat een betrouwbare opsporingstechniek ontbreekt. Pas als een mutatie-analyse in de eerste lijn van screening tot de mogelijkheden behoort, kan opname worden overwogen. Zie voor deze testmethode hoofdstuk 9.

3.4 Ziekten in categorie 2B

3.4.1 *Galactokinase (GALK) deficiëntie*

Patiënten met GALK deficiëntie vertonen bilateraal cataract in de eerste levensweken.[68-70] De exacte pathofysiologie van de cataractvorming is niet bekend. Cataract leidt, indien onbehandeld of te laat behandeld, tot ernstige of zelfs volledige slechtziendheid, wat de ontwikkeling van het kind sterk kan schaden.[68,69]

De behandeling van galactokinase deficiëntie bestaat uit een galactosebeperkt dieet. Tijdige start van het dieet (voor de leeftijd van 2 maanden) voorkomt cataractvorming en dus slechtziendheid.[69-71] Voor screening op galactokinase deficiëntie is een betrouwbare methode beschikbaar.

GALK deficiëntie wordt ingedeeld in categorie 2B, omdat de te voorkomen gezondheidschade relatief minder substantieel is dan bij sommige andere stofwisselingsziekten. Toch is de gezondheidswinst volgens de commissie voldoende voor opname in het screeningsprogramma en zij adviseert dan ook GALK deficiëntie op te nemen in de neonatale screening. Hiervoor is wel een extra enzymtest nodig en daarom adviseert de commissie eerst een pilotstudie te laten uitvoeren.

3.4.2 *Argininosuccinaat lyase deficiëntie (ASL)*

ASL deficiëntie is een defect van de ureumcyclus. Patiënten met ASL kunnen zich in de neonatale periode presenteren met ernstige neurologische symptomen als gevolg van hyperammoniemie. Er bestaat ook een *late onset* vorm, die op de kinderleeftijd tot uiting komt en vooral gekenmerkt wordt door cognitieve beperkingen. Hoewel ASL behandeld kan worden door middel van een eiwit beperkt dieet, is de prognose van patiënten slecht.[72] Als een periode van hyperammoniemie wordt doorgemaakt, is de kans op zeer ernstige hersenschade groot. Ook is niet duidelijk in hoeverre vroegtijdig beginnen met de behandeling van patiënten met de *late onset* vorm hersenschade, en daarmee cognitieve beperking, kan voorkomen.[73] Er is een goede test beschikbaar, zij het dat deze enkele nevenbevindingen met zich meebrengt. De commissie verwacht dat de gezondheidswinst door screening op ASL te beperkt is en adviseert deze aandoening niet op te nemen in het neonatale screeningsprogramma.

3.5 Ziekten in categorie 3

Screening op deze stofwisselingsziekten leidt niet tot gezondheidswinst bij de pasgeborene, en de commissie raadt derhalve af deze ziekten op te nemen in het neonatale screeningsprogramma. Voor uitgebreide informatie over deze ziekten wordt verwezen naar het achtergronddocument.

Categorie 3 Ziekten waarbij door neonatale screening geen aanmerkelijke gezondheidswinst wordt geboekt.

Ziekten	Advies: wel / niet opnemen in neonatale screenings-programma	Overwegingen van de commissie
Multiple Acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie (MADD)	NIET	De commissie meent dat er niet is aangetoond dat er voldoende gezondheidswinst behaald wordt bij opsporing door middel van neonatale screening.
Citrulinemie type 1	NIET	De commissie meent dat er niet is aangetoond dat er voldoende gezondheidswinst behaald wordt bij opsporing door middel van neonatale screening.

Hoofdstuk **4**

Immuun- en infectieziekten

In de wetenschappelijke literatuur of door buitenlandse instanties worden drie immuun- en infectieziekten genoemd als kandidaten voor opname in het neonatale screeningsprogramma. De commissie toetst in dit hoofdstuk in hoeverre deze aan de criteria voor opname voldoen.

4.1 SCID

Severe combined immune deficiency (SCID) is een ernstige primaire immuundeficiëntie, die zonder behandeling vrijwel altijd fataal verloopt. SCID is een verzamelnaam voor minimaal 21 gendefecten die alle leiden tot afwezigheid van of defecten in T-lymfocyten*, soms gecombineerd met problemen in andere celtypen van het immuunsysteem. Vrijwel alle afwijkingen worden veroorzaakt door een ontsporing van de normale T-cel ontwikkeling in de thymus. Vanaf de leeftijd van vier tot zes maanden beginnen ernstige terugkerende infecties op te treden. Kenmerkend voor SCID is ook dat deze kinderen slecht groeien en een ontwikkelingsachterstand hebben.

De behandeling voor SCID is een hematopoietische stamceltransplantatie (HSCT) met stamcellen afkomstig uit beenmerg of navelstrengbloed. Wanneer de transplantatie voor de leeftijd van 3,5 maand plaatsvindt en voor de eerste ern-

* Dit zijn IL2Rg, JAK3, IL7Ra, CD3G, CD3D, CD3E, CD3Z, ZAP70, lck, CD45, ADA, PNP, AK2, RAG1, RAG2, Artemis, LIG4, XLF, DNA-PKcs, XRCC4 en CORO1a.

stige infectie, is de kans op succes het grootst. De tijd die gewonnen kan worden door neonatale screening is van levensbelang voor de SCID-patiënten. Bij sommige vormen van SCID is gentherapie of enzymtherapie noodzakelijk en beter dan HSCT.[74]

De testmethode voor SCID maakt gebruik van zogeheten TRECs (*T-cell receptor excision circles*) die ontbreken bij patiënten met SCID. Vrijwel alle gendefecten die ten grondslag liggen aan SCID kunnen met de TREC-analyse worden opgespoord, een uitzondering is de extreem zeldzame ZAP70-SCID. Er is inmiddels ervaring met neonatale screening door middel van TRECs en de resultaten zijn veelbelovend. Er worden ook nieuwe vormen van SCID gevonden en als nevenbevinding ook andere defecten van T-cellen zoals het DiGeorge syndroom. Sommige nevenbevindingen betreffen ziekten die niet-behandelbaar zijn.[75,76]

De commissie vindt dit nadeel van onvermijdelijke nevenbevindingen niet opwegen tegen het zojuist genoemde voordeel van verbetering van de behandeling door vroege diagnose. De sceeningstest is weliswaar gecompliceerder en duurder dan de andere neonatale testmethoden, maar lijkt binnen aanvaardbare grenzen van doelmatigheid te blijven. Wel is volgens de commissie een precieze kostenbatenanalyse aangewezen als onderdeel van de uitvoeringstoets. De commissie deelt SCID in categorie 1 in en beveelt dus opname in het neonatale screeningsprogramma aan.

4.2 XLA

A-gamma-globulinemie verwijst naar een groep primaire immuundeficiënties waarbij de productie van antistoffen door B-lymfocyten is verstoord of B-cellen volledig ontbreken. De meest voorkomende vorm (85%) van deze afwijking is XLA (X-linked a-gammaglobulinemie), veroorzaakt door mutaties in het Bruton’s tyrosine kinase (BTK) gen. Vanaf de tweede helft van het eerste levensjaar ontstaan ernstige terugkerende infecties bij aangedane jongens. Onbehandeld resulteert XLA in chronisch longlijden en mortaliteit op jonge leeftijd (mediaan 17 jaar). De meeste patiënten presenteren zich met infecties. In meer dan de helft van de gevallen gaat het om ernstige infecties, zoals lagere luchtweginfecties, sepsis, meningitis.[77] In een cohort studie van 62 patiënten, hadden 17 patiënten mannelijke familieleden van maternale zijde, met een verhaal van vroeg overlijden na recidiverende infecties zonder dat er een diagnose gesteld was. Het is waarschijnlijk dat een groot deel van deze kinderen XLA had, gezien het overervingspatroon van XLA.[78]

Behandeling bestaat uit immunoglobuline preparaten, waar nodig gecombineerd met profylactische antibiotica. Infecties komen veel minder voor bij patiënten die daarmee worden behandeld. Toch is de behandeling slechts deels effectief en bovendien zeer duur, waarbij de therapie levenslang moet worden gegeven. Neonatale screening op XLA zou een eerder begin met immunoglobuline therapie mogelijk maken, wat vrijwel zeker tot gezondheidswinst zal leiden. Een deel van de XLA patiënten presenteert zich met longschade, met name de later gediagnosticeerde patiënten. Dit duidt er volgens de commissie op dat een vroege diagnose en behandeling longschade kunnen beperken.

XLA kan worden aangetoond in het hielprikbloed door middel van de KREC-test.[78-81] Er is bovendien een gecombineerde TREC/KREC test-kit in ontwikkeling (Perkin-Elmer). De KREC test toont in principe alle primaire immuundeficiënties aan waarbij de B lymfocyten ontbreken. In Japan, New York en Zweden is de KREC test al succesvol toegepast op hielprikbloed.[80] De commissie acht het noodzakelijk om de precieze testkwaliteiten van de KREC-test in een routinematige neonatale screening eerst goed in kaart te brengen. Dienovereenkomstig deelt zij XLA in categorie 2A in en adviseert zij om een wetenschappelijke onderzoek te starten naar de testkwaliteiten. Vervolgens kan opname in het neonatale screeningsprogramma opnieuw worden bezien.

4.3 Congenitaal cytomegalovirus

Cytomegalovirus (CMV) is een DNA-virus en lid van de herpesvirusfamilie. Bij gezonde volwassenen verloopt een infectie met CMV veelal symptoomarm. Prenatale infectie, perinatale infectie bij vroeggeboorte en infectie bij een slecht functionerend of onderdrukt immuunsysteem kunnen wel tot symptomen leiden.[82]

Congenitale CMV infecties kunnen leiden tot ernstige neurologische schade en sensorineuraal gehoorverlies. Er is sprake van grote fenotypische variabiliteit: sommige kinderen worden ernstig aangedaan geboren, terwijl andere asymptomatisch zijn. Kinderen die er het slechtst aan toe zijn hebben bij de geboorte al ernstige neurologische symptomen. Van de overige geïnfecteerde kinderen, die asymptomatisch ter wereld komen, zal 13,5 procent symptomen ontwikkelen: met name gehoorschade.[83]

Voor ernstig symptomatische kinderen lijkt behandeling met antivirale middelen effectief in een kleine RCT.[84] Voor asymptomatische, congenitaal geïnfecteerde kinderen bestaat er geen onomstreden interventiemogelijkheid.[85] Het is mogelijk om deze kinderen intensief te volgen voor gehoorverlies, maar de effec-

tiviteit hiervan is niet bekend. Eerdere detectie van gehoorverlies, al dan niet door congenitaal CMV, levert een verbeterde spraakontwikkeling op.[86]

Een congenitale CMV infectie kan met behoorlijke sensitiviteit (60-100%) en specificiteit (99,9%) worden vastgesteld uit het hielprikbloed.[87] Op dit moment kan de test echter geen onderscheid maken tussen de groepen die wel en geen symptomen zullen ontwikkelen. Daarmee is de voorspellende waarde voor gehoorschade en andere symptomen zeer beperkt.

Neonatale screening op congenitale CMV zou gericht moeten zijn op kinderen die bij de geboorte asymptomatisch zijn, waarbij gehoorverlies of aanverwante ontwikkelingsproblemen voorkomen kan worden. Echter, het is niet mogelijk door interventie gehoorverlies te voorkomen, intensieve vervolgscreening op gehoorverlies is een optie, maar de effecten hiervan voor deze groep zijn nog niet voldoende bekend. Bovendien kan de groep die symptomatisch zal worden (nog) niet herkend worden bij de neonatale screening.

Vanwege het gebrek aan gezondheidswinst voor de op te sporen asymptomatische kinderen plaatst de commissie CMV in categorie 3: momenteel komt het niet in aanmerking voor opname in het neonatale screeningsprogramma.

Wel beveelt de commissie de volgende primaire preventieve maatregelen aan. Een goede handhygiëne en het voorkomen van contact met speeksel en urine van mogelijke geïnfecteerde kinderen kunnen het aantal infecties terugbrengen.[20] De commissie adviseert dan ook deze informatie op te nemen in de *Zwanger* folder (www.rivm.nl) en bij een eerste bezoek aan de verloskundige en ook preconceptioneel te vermelden. Bij onverklaard gehoorverlies moet men ook alert zijn op congenitaal CMV. CMV kan op een later moment alsnog gediagnosticeerd worden via onderzoek van het bloed uit het hielprikkaartje. Tevens beveelt de commissie nader wetenschappelijk onderzoek aan naar mogelijkheden om kinderen die later symptomatisch zullen worden adequaat te herkennen. Daarnaast is onderzoek nodig naar een effectieve behandeling voor deze groep kinderen.

Hoofdstuk 5

Praktijkervaringen en aanpassingen

De neonatale screening wordt in ons land jaarlijks geëvalueerd. Daarbij blijken zaken soms anders te verlopen dan verwacht. Voor twee ziekten geldt dat in het bijzonder: cystische fibrose (CF) en homocystinurie (HCY). De commissie gaat na welke aanpassingen mogelijk of wenselijk zijn.

5.1 Een programma in ontwikkeling

Bij screening komt het geregeld voor dat er meer zieke kinderen worden gevonden dan verwacht. Zo blijkt uit evaluaties van TNO en het centrale register van gediagnosticeerde stofwisselingsziekten dat er tussen 2007 en 2011 bij veel meer kinderen de diagnose biotinidase deficiëntie werd gesteld dan op grond van historische gegevens verwacht mocht worden. Dat kwam doordat bij de screening relatief veel milde varianten werden gevonden die aanvankelijk ook als patiënt werden beschouwd. Recent is door de kinderartsen vastgesteld dat kinderen met een enzymactiviteit >20% geen behandeling nodig hebben. Deze kinderen worden nu niet meer als patiënt gediagnostiseerd. Een belangrijk deel van de destijds opgespoorde patiënten heeft een zodanig mild beeld dat behandeling, achteraf gezien, niet nodig was. Door aanscherping van de diagnosecriteria is het aantal patiënten sinds 2012 aanzienlijk lager dan in voorgaande jaren het geval was.[88]

Voor een aantal aandoeningen zijn de afkappunten veranderd. Zo is het beslissingsschema voor congenitale hypothyreoidie bijgesteld naar aanleiding van veranderend inzicht en statistische evaluatie door TNO (Loeber, pers com).

De afkappunten of testen kunnen ongeschikt zijn voor de Nederlandse populatie, iets wat niet altijd bekend is vóór invoering van de test. Ook kan een nieuwe testkit worden geïntroduceerd van minder goede kwaliteit. Bij de introductie van galactosemie in het screeningsprogramma was dat aanvankelijk het geval. Gelet op deze ervaringen beveelt de commissie aan voor alle nieuw toe te voegen aandoeningen een pilotonderzoek te doen; ook wanneer er in eerste instantie technisch weinig problemen verwacht worden.

5.2 Cystic fibrosis

5.2.1 Punten van discussie

Cystic fibrosis (CF) of taaislijmziekte is een ernstige aandoening die sinds 2011 deel uitmaakt van de neonatale screening. Voor invoering van de screening op CF was er discussie over twee kwesties.

Pas na het advies uit 2005, werd duidelijk dat ondanks het gebrek aan behandeling voor de onderliggende genetische aandoening van CF, er wel behandelingen zijn om de symptomen te verminderen en verlichten. Dit leidt tot een betere groei en de vroeg-gediagnosticeerde patiënten hebben minder behandeling nodig dan later gediagnosticeerde patiënten.[89] Gescreende CF-patiënten hebben een betere voedingsstatus en longfunctie tot op hogere leeftijd. Ook hun levensverwachting is hoger.[90] Verder zijn er ontwikkelingen op therapeutisch vlak, zoals ivacaftor, een medicijn dat wel gericht is op het genetische defect door bepaalde mutaties, wat voor een groep van de CF-patiënten veelbelovend is.[91] Er is naar het oordeel van de commissie dus overtuigende gezondheidswinst voor de gescreende patiënten, en daarom zeker reden om neonataal op CF te blijven screenen.

Ten tijde van het Gezondheidsraadadvies uit 2005 was er ook zorg over de kwaliteit van de testprocedure, er werd een onderzoek naar de beste test voor CF in Nederland gestart. Toen de resultaten hiervan, het zogeheten CHOPIN-onderzoek bekend waren, adviseerde de Gezondheidsraad op grond daarvan te screenen op CF volgens een protocol waarbij eerst gescreend wordt op twee metabolieten, gevolgd door DNA-analyse.[6]

5.2.2 Foutnegatieven en beleidswijziging

Recentelijk kwamen twee patiënten met klassieke CF aan het licht die in het neonatale screeningsprogramma niet waren geïdentificeerd en dus foutnegatief bleken. Deze kinderen hadden beiden een deletie die door de uitgebreide tweede

DNA-stap niet gevonden kan worden. Hiermee rees de vraag of er wellicht meer klassieke CF-patiënten met een dergelijke deletie gemist waren. Alle CF-dragers uit het CHOPIN-onderzoek en de neonatale screening werden daarom opgeroepen voor een zweettest. In deze groep bleek nog één kind klassieke CF te hebben. Inmiddels is het beleid gewijzigd. Alle kinderen die voorheen als drager zouden zijn aangemerkt, krijgen een zweettest.

Wanneer de kerngetallen voor CF-screening worden berekend na (terugwerkende) toepassing van deze beleidswijziging, wordt de sensitiviteit 91 procent, dit is lager dan verwacht. Ten gevolge van de beleidswijziging zullen 22 (werkelijke) dragerkinderen een nodeloze zweettest ondergaan om 3 zieke kinderen extra te kunnen diagnosticeren.

5.2.3 Mogelijke screeningsprotocollen

Het Nederlandse screeningsprotocol is een combinatie van verschillende protocollen. Het is een combinatie van biochemische screening op immunoreactief trypsinogeen (IRT) en pancreatitis associated protein (PAP) gevolgd door eerst beperkte mutatieanalyse (DNA-stap) en eventueel uitgebreide mutatieanalyse (door sequentiebepaling van de exons en exon-intron overgangen in het CFTR-gen: EGA-stap), en een procedure om mogelijke gemiste patiënten te herkennen (failsafe procedure). De voorspelde sensitiviteit en specificiteit van deze strategie zijn 94,6% en 99,99%. De echte sensitiviteit kan pas bepaald worden na invoering en detectie van een behoorlijk aantal kinderen.[92] Het screeningsprotocol is erop toegesneden om het aantal gezonde kinderen dat verwezen wordt voor een zweettest te minimaliseren en het aantal gevonden dragers en niet-klassieke CF-patiënten te beperken.

Alternatieve protocollen zijn IRT, gevolgd door PAP screening en IRT gevolgd door mutatieanalyse. Het eerste protocol heeft een hoger aantal foutpositieven en dus een lagere validiteit. Met het tweede protocol worden, uitgaande van het gebruikelijke IRT-afkap meer dragers en niet-klassieke CF-patiënten gevonden vergeleken met de huidige procedure in Nederland, wat resulteert in een lagere specificiteit. Bovendien is de IRT gevolgd door mutatieanalyse minder geschikt voor groepen van niet Noord-Europese oorsprong, omdat er in die populatie relatief meer zeldzame mutaties in het CF-gen gevonden worden. Er zijn mogelijkheden om de screening te verbeteren.

De EGA-stap is niet in staat deleties te herkennen. Hier kan de MLPA-techniek (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) uitkomst bieden, het is een snelle, simpele en goedkope methode om grotere deleties te detecteren met een zeer hoge resolutie. De commissie adviseert om een pilotonderzoek te doen

waarbij MLPA-onderzoek wordt toegevoegd aan de EGA-stap. Voor een betrouwbare uitvoering van MLPA is een minimale hoeveelheid DNA noodzakelijk. In praktijk betekent dit dat er een extra bloedspot nodig zou zijn. Bij alle patiënten bij wie door de EGA slechts één CFTR mutatie wordt aangetoond, wordt een aanvullende MLPA analyse gedaan. Op deze wijze kunnen de patiënten met een puntmutatie op het ene allel en een grotere deletie of duplicatie op het andere allel worden opgespoord. Dit heeft als voordeel dat er geen dragers opgeroepen hoeven worden voor een zweettest. Daarmee worden onnodige belasting en zorgen voorkomen. Het niet meer uitvoeren van zweettesten bij patienten met slechts één aangetoonde mutatie na EGA heeft als nadeel dat patiënten met extreem zeldzame mutaties (die ook niet met MLPA worden opgepikt) wel gemist zullen worden.

Een tweede aanpassing betreft de inhoud van het mutatiepanel dat in de eerste DNA-stap gebruikt wordt. Met name over de R117H 7T-9T mutatie is binnen de beroepsgroep discussie, omdat het om een pathogene mutatie gaat met een penetrantie van slechts 0,03%.[93] Hierdoor zijn er 16 baby's gevonden waarbij de diagnose CF niet met 100% zekerheid kan worden uitgesloten, maar evenmin kan worden aangetoond. Deze bevinding leidt tot zeer veel ongerustheid bij de ouders van deze kinderen. Om de screening te optimaliseren zou overwogen kunnen worden R117H niet meer als positief te beschouwen. In Frankrijk wordt op R117H 7T-9T gescreend, maar inmiddels vindt men daar dat deze mutatie beter uit het pakket kan worden verwijderd.

De commissie staat achter de aanpak van de onverwachte foutnegatieven bij de screening op CF en ziet de beleidswijziging als een voorbeeld van voortschrijdend inzicht. Zij adviseert na te gaan of het technisch mogelijk is om de MLPA-test toe te voegen aan de EGA-stap van het screeningsprotocol, vanwege het beperktere aantal foutpositieven. De commissie gaat ervan uit dat de ANS-CF aan het RIVM een gewogen advies kan geven over verbeteringen in het CF-screeningsprotocol.

5.3 Homocystinurie

5.3.1 Foutpositieven en beleidswijziging

Homocystinurie (HCY) is een stofwisselingsziekte die onder meer leidt tot bijziendheid en skeletafwijkingen. Vervolgens ontstaat ook arteriële en veneuze trombose. Ernstige psychomotore retardaties en andere neurologische verschijnselen treden later op. Naast de klassieke vorm komen minder ernstige vormen van HCY voor die gekenmerkt worden door bloedarmoede (megaloblastaire ane-

mie) en lichtere mentale retardatie.[7] De screening op HCY in Nederland is per 1 oktober 2010 opgeschort gezien een groot aantal foutnegatieven.

5.3.2 *Op zoek naar een beter screeningsprotocol*

Met het oorspronkelijk ingevoerde protocol screende men op verhoogd methionine (>80 uM). Hiermee zou HCY op basis van cystathionine beta-synthase (CBS) deficiëntie worden opgespoord. HCY kan ook veroorzaakt worden door methyleentetrahydrofolaat reductase (MTHFR) deficiëntie of cobalamin (Cbl) defecten (vooral CblC). Deze laatste vormen van HCY zouden door de oorspronkelijke methode niet kunnen worden opgespoord, waarbij MTHFR-deficiëntie goed behandelbaar is maar CblC niet. Bij het ontwikkelen van nieuwe screeningsstrategieën voor HCY is het wenselijk alle behandelbare vormen van HCY op het spoor te kunnen komen. De commissie ziet twee mogelijke methodes, die beide nog moeten worden ontwikkeld of gevalideerd.

De eerste methode is een bepaling van het totale homocysteine in de bloedspots. Technisch is dit weliswaar goed mogelijk, maar het is nog niet bekend hoeveel HCY- patiënten zo opgespoord zouden worden. Evenmin is bekend is of en welke andere aandoeningen door totaal homocysteine gekenmerkt worden. Voordat deze screeningsmethode aanbevolen kan worden is deugdelijk onderzoek noodzakelijk.

Een tweede methode is direct te screenen op de onderliggende mutaties die HCY veroorzaken. Op dit moment liggen genetische testen als eerste stap in de hielprik screening technisch nog buiten bereik. De ontwikkelingen op dit gebied gaan echter snel. Een veelbelovende methode is volgens de commissie de MIPS-test (zie ook hoofdstuk 9). Vanzelfsprekend zal ook een genetische test eerst gedegen moeten worden gevalideerd.

De commissie komt tot de conclusie dat de screening op HCY terecht opgeschort is. Zij vindt dat HCY op dit moment in categorie 2A thuishoort en adviseert dus HCY uit het neonatale screeningsprogramma te verwijderen. Zodra nieuwe testmethodes hun waarde voldoende bewezen hebben, kan opname van HCY in het programma opnieuw worden overwogen.

Hoofdstuk **6**

Nevenbevindingen, inclusief dragerschap

Eén van de vragen van de minister richt zich op de mogelijke 'bijvangst' of 'nevenbevindingen' bij neonatale screening: bevindingen die niet zijn beoogd. Hoe moet daarmee omgegaan worden? De commissie gaat na welke soorten nevenbevindingen zich kunnen voordoen en welke belangen daarbij in het geding zijn. Daarna formuleert zij een aantal uitgangspunten voor het omgaan met nevenbevindingen.

6.1 Een palet aan nevenbevindingen

Nevenbevindingen kunnen zich onverwacht voordoen, maar zijn bij neonatale screening soms ook te voorzien: bij de keuze van de test kan al duidelijk zijn dat er bepaalde nevenbevindingen naar voren zullen komen. Aan de werkelijk onverwachte nevenbevindingen wordt in dit hoofdstuk minder aandacht geschonken. Hiervoor bestaat reeds een ad hoc beleid. De nadruk ligt hier op voorziene nevenbevindingen waarvoor beleid geformuleerd kan worden. Nevenbevindingen kunnen aan de hand van een aantal onderscheidende kenmerken worden onderverdeeld in categorieën.

In overeenstemming met een eerder advies van de Gezondheidsraad over nevenbevindingen in de diagnostiek (2014)[94] kunnen deze worden ingedeeld in drie klassen: klinisch relevante bevindingen; klinisch (nog) onduidelijke bevindingen; en bevindingen die klinisch niet relevant zijn.[95]

Binnen de categorie van klinisch relevante bevindingen is nader onderscheid te maken tussen beïnvloedbare bevindingen waarbij behandeling of preventie mogelijk is en niet-beïnvloedbare bevindingen die weliswaar prognostisch van belang zijn, maar waarvoor nog geen behandeling of preventie mogelijk is. Een beïnvloedbare nevenbevinding is via behandelopties gunstig te beïnvloeden.[95] Voorbeelden van beïnvloedbare nevenbevindingen die in het huidige programma worden gediagnosticeerd zijn bèta-thalassemie major en OCTN-2. Het vroegtijdig ontdekken van deze aandoeningen levert, mits behandeld, substantiële gezondheidswinst voor het kind op. Tot slot maakt het uit of de nevenbevinding van belang is voor de gescreende kind zelf of voor derden, in het bijzonder de ouders.

De commissie besteedt in dit hoofdstuk vooral aandacht aan de categorie van klinisch relevante bevindingen, omdat die implicaties hebben voor de gezondheid en het welzijn van het kind en/of zijn familie.

6.2 Belangen, uitgangspunten en oordeel van de commissie

In hoofdstuk 2 heeft de commissie uiteengezet welke criteria gehanteerd moeten worden wanneer het gaat over de vraag welke aandoeningen in het neonatale screeningsprogramma moeten worden opgenomen. Die criteria kunnen niet zonder meer op het vraagstuk van de nevenbevindingen worden toegepast, maar zijn daarvoor wel richtinggevend. Het belangrijkste uitgangspunt in de context van het rapporteren van nevenbevindingen is dat de belangen van het kind daarbij centraal dienen te staan.

6.2.1 Klinisch relevant en beïnvloedbaar

Melding van nevenbevindingen die binnen deze categorie vallen, is duidelijk in het belang van het kind. Dit betekent volgens de commissie dat de ouders op de hoogte gesteld moeten worden van beïnvloedbare, klinisch relevante nevenbevindingen. Voor de ouders is er geen recht op niet-weten, vanwege de op het spel staande belangen van hun kind, ook al heeft de nevenbevinding mogelijk ook betekenis voor henzelf, hun andere of toekomstige kinderen.[96] De commissie is van mening dat klinisch relevante en beïnvloedbare aandoeningen in het belang van het kind gerapporteerd moeten worden.

6.2.2 *Klinisch relevant en niet-beïnvloedbaar*

Als bij screening klinisch relevante maar niet-behandelbare of anderszins beïnvloedbare nevenbevindingen aan het licht komen, is het rapporteren daarvan niet in het directe gezondheidsbelang van het kind. Het rapporteren van dergelijke bevindingen aan de ouders kan het belang van het kind zelfs schaden. Het kan leiden tot bezorgdheid en angst bij de ouders en hun (opgroeiende) kind over diens toekomstige gezondheidstoestand, en later leiden tot problemen bij het aangaan van verzekering en arbeid. In dit verband wordt ook wel gesproken van het recht op een open toekomst van het kind.[97] Het is ook mogelijk dat de te verwachten schade en problemen voor het kind beperkt zijn, terwijl er wel een ander voordeel tegenover staat.

Dit is het geval wanneer een gedetecteerde, maar overigens lastig te diagnosticeren ziekte reeds vroeg in het leven tot uiting komt. Wanneer een dergelijke nevenbevinding zou worden teruggekoppeld, kan een zogenaamde langdurige 'diagnostische odyssee' worden voorkomen. Wanneer de ziekte zich later in het leven manifesteert, kunnen de voordelen van terugkoppeling ook opwegen tegen de nadelen, hoewel dat minder waarschijnlijk wordt.

De commissie vindt dat nevenbevindingen die duiden op niet-beïnvloedbare aandoeningen in principe niet gerapporteerd moeten worden aan de ouders. Een uitzondering kan gemaakt worden voor aandoeningen die zeer snel tot uiting komen, maar waarbij diagnose lastig is en lang kan duren.

6.2.3 *Dragerschap*

Dragerschap is een klinische relevante nevenbevinding, die voor het kind pas van belang kan worden, wanneer hij of zij de vruchtbare leeftijd bereikt. Voor ouders is dragerschap al eerder van belang.

In het huidige screeningsprogramma wordt dragerschap van sikkelcelziekte bij een pasgeborene gerapporteerd aan de ouders, tenzij zij te kennen hebben gegeven dit niet te willen. Ouders kunnen via informatie over dragerschap van het kind informatie over hun eigen mogelijke dragerschap te weten komen. Dragerschap bij een kind geeft altijd genetische informatie over de ouders: één van de ouders of beide ouders zijn eveneens drager van de aandoening. Om gebruik te maken van deze informatie, is het voor de ouders nodig zich te laten testen op dragerschap van de aandoening. Als zij weten of zij beide drager zijn, kunnen zij een geïnformeerde reproductieve keuze maken.

Het bekend worden van dragerschap bij het kind kan soms in het belang zijn van het kind. Als de dragerschapsmelding bij het kind gevolgd wordt door dragerschapsonderzoek bij de ouders, de beide ouders drager blijken te zijn, èn dit tot reproductieve keuzes leidt waardoor er geen ernstig ziek broertje of zusje komt, worden negatieve gevolgen van het leven met een chronisch ziek kind niet alleen voor de ouders, maar ook voor de rest van het gezin (inclusief de gemelde drager) voorkomen.[98] Dit voordeel is zeer indirect en volledig afhankelijk van vervolgstappen en keuzes van de ouders.

Dragerschapsmeldingen naar aanleiding van de neonatale screening kunnen bij ouders tot verwarring leiden: er is net een kind geboren, de ouders zijn vaak (nog) niet bezig met volgende zwangerschappen. Soms denken ouders (daardoor) dat dragerschap serieuze gezondheidsconsequenties voor het kind heeft.[99] Wel geven veel ouders aan dragerschapsinformatie over hun kind te willen ontvangen.[100] Om de dragerschapsinformatie en de mogelijke reproductieve keuzes goed uit te leggen is uitgebreide counseling nodig.

Dragerschap komt veel vaker voor dan de recessieve ziekten waarop het neonatale screeningsprogramma gericht is. Als er meer aandoeningen in de neonatale screening opgenomen worden waarbij dragerschap een onvermijdelijke nevenbevinding is, neemt het aantal dragerschapsbevindingen navenant toe. Een toekomstige ontwikkeling van screening op DNA-niveau zal dit probleem groter maken.

De commissie voorziet dat wanneer men de melding van dragerschap aan ouders continueert, het screeningsprogramma onevenredig belast wordt onder andere door de noodzaak van uitgebreide counseling voor ouders. Dit zou de toestemmingsprocedure van de neonatale screening zelf snel overstemmen.[101]

Belangrijk is daarnaast dat het melden van dragerschap van het kind aan de ouders interfereert met de privacy en het recht op niet-weten van het kind.[102] In veel landen wordt dragerschap van kinderen wel gerapporteerd, maar er is weinig bekend over de gevolgen hiervan.[103]

Ook in de literatuur staat deze praktijk ter discussie. Clinici voelen vaak een plicht te rapporteren, maar het is de vraag of die ook geldt in de context van de publieke gezondheidszorg.[102,104]

Alles afwegende vindt een meerderheid van de commissie dat het rapporteren van dragerschap aan de ouders ten behoeve van reproductieve keuzemogelijkheden niet past binnen de context van de neonatale screening. Neonatale screening moet geen verkapte dragerschapsscreening worden, maar een helder screeningsprogramma blijven dat gericht is op gezondheidswinst voor het gescreende kind. Bovendien vindt de commissie neonatale screening een ongeschikt moment voor

dragerschapsrapportage. De commissie beschouwt de preconceptionele fase als het geëigende moment voor dragerschapsscreening.

6.3 Conclusie

De commissie meent dat nevenbevindingen bij een programma dat is gericht op neonatale screening zoveel mogelijk moeten worden voorkomen. In aansluiting op het Gezondheidsraadadvies over nevenbevindingen in de diagnostiek[94] beveelt de commissie aan om, indien er verschillende testen beschikbaar zijn, steeds te kiezen voor een testmethode die de kleinste kans op nevenbevindingen geeft. Wanneer er toch een nevenbevinding naar voren komt, dient bij de vraag of deze moet worden teruggekoppeld het belang van het kind centraal te staan. In het verlengde hiervan beveelt de commissie aan in principe alleen de klinisch relevante, beïnvloedbare nevenbevindingen te rapporteren. Wanneer er structureel dergelijke nevenbevindingen verwacht worden, adviseert de commissie te overwegen of deze nevenbevindingen eigenstandig in aanmerking kunnen komen voor opname in het neonatale screeningsprogramma. Voorbeelden hiervan zijn OCTN2 en ernstige vormen van thalassemie.

Nevenbevindingen die wijzen op een ziekte die pas op volwassen leeftijd optreedt of op een ziekte die niet of nauwelijks beïnvloedbaar is, komen in beginsel niet voor terugkoppeling in aanmerking. Als mogelijke uitzondering geldt de rapportage van een niet beïnvloedbare ziekte die vroeg tot uiting komt. Wanneer het kind geen lange levensverwachting heeft, kan het niet geschaad worden in zijn recht op een open toekomst, maar kan het kind een diagnostische odyssee bespaard worden.

Een meerderheid van de commissie adviseert dragerschap van het kind niet te rapporteren aan ouders binnen de context van de neonatale screening. Zij realiseert zich dat zij met dit standpunt afwijkt van de conclusie van de vorige commissie die advies uitbracht over de hielprikscreening.[7] Hiervoor draagt de commissie een praktisch en een principieel argument aan.

Terugkoppeling vormt een zware belasting voor het screeningsprogramma en kan het programma vertroebelen. De commissie hecht sterk aan een eenduidig programma. Hierbij is het van belang dat de informatie- en toetstemmingsprocedure voor de screening zelf niet overstemd wordt door de counseling rond het omgaan met nevenbevindingen. Hiernaast hecht de commissie sterk aan het op een zo direct mogelijke wijze beschermen van de belangen van het kind. Zijn belang om later, op een zelf verkozen moment zelf te kunnen beslissen over weten en niet-weten weegt in de visie van de commissie in principe zwaarder dan

de belangen van ouders om goede reproductieve beslissingen te nemen. Zij realiseert zich dat goede informatie bij reproductieve keuzes door ouders voor hen van grote waarde is. De commissie vindt de neonatale screening echter een ongeschikt moment voor dragerschapsrapportage. De commissie beschouwt dragerschapscreening bij de (wens)ouders in de preconceptionele of prenatale periode (eventueel gevolgd door prenatale diagnostiek bij het kind) meer geëigend.

Het standpunt van de commissie heeft consequenties voor de praktijk van omgang met nevenbevindingen en in het bijzonder dragerschapsmeldingen van sikkelcelziekte. Dit wordt in hoofdstuk 7 besproken.

Hoofdstuk 7

Hemoglobinopathieën en nevenbevindingen

Het vorige hoofdstuk was in algemene zin gewijd aan het omgaan met nevenbevindingen en dragerschap. Bij sikkelcelziekte (SCZ) is deze problematiek uitvoerig aan de orde.

7.1 Sikkelcelziekte en andere hemoglobinopathieën

Sikkelcelziekte (SCZ), bèta-thalassemie major (TM) en HbH ziekte zijn erfelijke aandoeningen van het hemoglobine. SCZ wordt veroorzaakt door een structurele afwijking in de bèta-globine keten van het hemoglobine-eiwit. Dit leidt tot een chronische hemolytische anemie, vaatafsluitingen in vitale organen, pijnlijke botcrises, en een verhoogde vatbaarheid voor infecties met gekapselde bacteriën. Sikkelcelziekte komt met name voor bij de populatie die zijn oorsprong heeft in West en Centraal Afrika. In Nederland betreft het vooral mensen uit Suriname, en verschillende West-afrikaanse landen.[105]

TM wordt veroorzaakt door een verminderde of ontbrekende aanmaak van de bèta-globineketens van het hemoglobine, met een chronische ernstige hemolytische anemie als gevolg.[106] TM komt voor bij de populatie rondom de Middellandse Zee en (Zuid–Oost) Azië. In Nederland betreft het vooral mensen uit Turkije, Marokko, China, Hong Kong, Irak.[105]

HbH-ziekte wordt veroorzaakt door sterk verminderde aanmaak van de alfa-globulineketens van het hemoglobine, wat eveneens leidt tot matig-ernstige, hemolytische anemie.[107,108] HbH-ziekte komt voor bij de populatie in (Zuid–Oost) Azië. In Nederland betreft het vooral mensen uit Hong Kong en China.[105]

7.2 Praktijkervaringen

7.2.1 SCZ: het advies uit 2005

In 2005 is geadviseerd om sikkelcelziekte op te nemen in het neonatale screeningsprogramma, het advies besteedde ook aandacht aan nevenbevindingen bij screening op SCZ. De toenmalige commissie vond de bijvangst van ernstige vormen van thalassemie geen ‘overwegend bezwaar’ tegen opname van SCZ in de screening (blz 75-76).[7] Zij beval aan om deze nevenbevindingen te rapporteren, evenals dragerschap van SCZ, tenzij de ouders daar van te voren bezwaar tegen zouden maken.[7] Op de hielprikkaart kan door de ouders worden aangegeven als zij niet geïnformeerd willen worden over dragerschap van SCZ. Dit is een zogenaamde opt out procedure. In de afgelopen jaren kiest ongeveer 4% van de ouders ervoor om niet geïnformeerd te worden.[18]

De motivatie om dragerschap van SCZ te rapporteren was de wens om de risicopopulatie beter te informeren. Slechts 15 procent van de risicopopulatie wist of er wel of geen sprake was van dragerschap. Nederland geen heeft geen beleid ontwikkeld over het geven van voorlichting aan de risicopopulatie door de eerste lijn. Rapportage van dragerschap van SCZ in het kader van het neonatale screeningsprogramma werd gezien als een mogelijkheid die situatie te verbeteren. Ondanks het melden van dragerschap naar aanleiding van de neonatale screening, is de kennis over hemoglobinopathie bij de risicopopulatie de afgelopen jaren nauwelijks toegenomen.[109]

7.2.2 De huidige screening nader bekeken

SCZ is in 2007 opgenomen in het neonatale screeningsprogramma.[110] De gebruikte test voor SCZ is een high performance liquid chromatography (HPLC). Hierbij worden de verschillende vormen van hemoglobine van elkaar gescheiden. De normale vormen zijn de foetale vorm (HbF) en de adulte vorm (HbA). Afwijkende vormen worden kwalitatief en kwantitatief gescheiden in zogenaamde pieken.

Bepaalde piekpatronen duiden op de aanwezigheid van een ernstige hemoglobinopathie, namelijk SCZ, TM en HbH. Tevens worden bij de screening dra-

gerschap van SCZ en van enkele andere SCZ-gerelateerde mutaties (zoals HbC, HbE, HbD) herkend. Dragerschap van TM wordt niet gedetecteerd met HPLC. Ook enkele dragers van alfa-thalassemie worden gevonden.

In totaal worden er jaarlijks circa 50 kinderen met sikkelcelziekte geïdentificeerd en ongeveer 800 dragers van SCZ. Van de laatste groep kinderen worden de ouder(s) op de hoogte gesteld van het dragerschap van hun kind. Dragerschap van SCZ-gerelateerde mutaties (zoals HbC, HbE, HbD) wordt ook gedetecteerd, maar niet aan de ouders gerapporteerd.

De praktijk van het rapporteren van SCZ dragerschap is niet probleemloos. Een deel van de huisartsen acht zich onvoldoende toegerust voor gesprekken met ouders over dragerschap van SCZ. Bovendien denken sommige huisartsen dat dragerschap van SCZ een licht gezondheidsrisico (anemie) bij het kind kan veroorzaken. Zij verwijzen het kind ten onrechte door naar een kinderarts.[109]

Naar aanleiding van dragerschapsrapportage wordt slechts een gering percentage van de ouders door de huisarts getest op dragerschap en er worden zeer weinig risicoparen verwezen naar klinische genetische centra.[111,112] Het aantal verwijzingen is na de introductie van dragerschap rapportage in 2007 niet gestegen.

De groep met een verhoogde kans op SCZ en thalassemieën heeft gedeeltelijk onvoldoende gezondheidsvaardigheden en kent een relatief hoog percentage laag opgeleiden. Het geringe aantal ouders dat een beroep doet op genetische counseling, kan hiermee samenhangen.[109,113] Een bijkomend probleem is het eigen risico, hierdoor kost het bezoeken van klinische genetisch centrum de ouders (veel) geld, wat als een financiële drempel ervaren kan worden.

7.2.3 *Kritiek en standpunt van de commissie*

Inmiddels is er discussie over de nevenbevindigen bij screening op SCZ. Er is kritiek op de in 7.2.1 genoemde opt out procedure voor de melding van dragerschap. Olsthoorn-Heim et al beargumenteren dat er geen plicht is tot het rapporteren van dragerschap. Het belang dat ermee gediend wordt, is de mogelijkheid tot reproductieve keuzes voor ouders. De ouders hebben echter strikt genomen geen recht op deze informatie, omdat de screening op het kind gericht is. Maar de informatie mag wel worden gerapporteerd, als er geen zwaarwegende bezwaren zijn.[114] De *opt out* procedure is hiervoor niet het geëigende middel. Een *opt out* systeem impliceert een zwaarwegende druk om zich te laten informeren. Bij voor het kind irrelevante informatie zou *opt in* meer voor de hand liggen. Gelet op het primaire belang van het kind is het wellicht nog beter om dragerschap niet te rapporteren, aldus deze auteurs. Ook wijzen zij erop dat dragerschapsonderzoek ten

bate van ouders in de preconceptionele periode plaats zou moeten vinden.[114] De commissie onderschrijft dit.

Het feit dat dragerschap van SCZ wel maar van andere gerelateerde mutaties niet gerapporteerd wordt is een tweede punt van kritiek. Het gaat hier om mutaties die in combinatie met HbS ook tot SCZ kunnen leiden.

Wat betekent dit in het licht van de beschouwingen in hoofdstuk 6?

In principe heeft een test die geen (of minder) nevenbevindingen de voorkeur, wanneer de test van voldoende kwaliteit is, voortdurend beschikbaar en voor een redelijke prijs.

Er is een veelbelovende nieuwe ontwikkeling in de test voor hemoglobinopathiescreening. In België wordt getest voor SCZ en TM door middel van tandem massaspectometrie op trypsine-behandeld bloed.[115,116] Net als de HPLC gaat deze testmethode gepaard met nevenbevindingen van onder meer dragerschap. Volgens een recente publicatie echter kunnen specifiek de zieken geïdentificeerd worden en kan het grootste deel van de dragers niet gedetecteerd blijven via een nadere analyse stap.[117] De commissie adviseert een proefonderzoek te doen naar de haalbaarheid en validiteit van deze test in de Nederlandse situatie. In de praktijk zal dit een aanpassing betekenen, door de trypsine-behandeling en omdat het een zelfstandige massaspectrometrische run vereist.

Totdat deze nieuwe techniek ingevoerd kan worden, is het noodzakelijk te overwegen hoe in de nabije toekomst om te gaan met de nevenbevindingen van de bestaande test. Nevenbevindingen van overige hemoglobinopathieën zijn klinisch relevant voor de gescreende pasgeborene en sommige zijn ook behandelbaar. In paragraaf 7.3 gaat de commissie na of ernstige vormen van TM en HbH ziekte in aanmerking komen voor eigenstandige opname in het neonatale screeningsprogramma.

Melding van dragerschap acht de commissie in principe onwenselijk. In overeenstemming daarmee adviseert een meerderheid van de commissie dragerschap van SCZ niet langer te rapporteren.

De commissie ervaart dit als een dilemma gezien de bestaande praktijk van dragerschapsmeldingen voor SCZ en de beperkte schade voor het kind als gevolg hiervan. De commissie hecht waarde aan het trachten te bereiken van de risicopopulatie en adviseert daarom een onderzoek op te zetten bij de risicogroepen in de hoogprevalentiegebieden. De kernvraag van het onderzoek is hoe de risicopopulatie het beste geïnformeerd kan worden over (dragerschap van) hemoglobinopathieën. In het kader van een dergelijk onderzoek kunnen vooralsnog

dragerschapsmeldingen naar aanleiding van de neonatale screening worden voortgezet. De commissie acht het wenselijk dat dit onderzoek zich met name richt op dragerschapsscreening bij de (wens)ouders in de preconceptionele of prenatale periode. Hierbij is het van belang dat er rekening gehouden wordt met de lage sociaal-economische status van een groot deel van de risicogroep voor SCZ. Informatie en counseling vereist extra aandacht en het lijkt verstandig eventuele financiële barrières te voorkomen. De screening op (dragerschap van) SCZ in het Verenigd Koninkrijk kan wellicht inspiratie bieden voor de mogelijkheden in Nederland.

7.3 Ernstige thalassemie in de screening?

7.3.1 Bèta-thalassemie major (TM)

Patiënten met TM hebben bij geboorte geen symptomen. Ongeveer vanaf de derde levensmaand resulteert TM in progressieve ernstige anemie, die zonder screening pas laat klinisch herkend wordt. Complicaties zijn levensbedreigende bloedarmoede met kans op cardiaal en respiratoir falen en voortijdig overlijden.[106]

TM-patiënten worden behandeld met een chronisch bloedtransfusie schema en dagelijks foliumzuur en ontijzering. Genezing is alleen mogelijk door stamceltransplantatie (HSCT).[118] De uitkomsten van HSCT zijn beter naarmate de patiënt jonger is en minder bloedtransfusies heeft ondergaan.[119] Op basis van deze overwegingen plaatst de commissie TM in categorie 1 en beveelt zij aan deze ziekte eigenstandig op te nemen in het neonatale screeningsprogramma.

7.3.2 HbH-ziekte

HbH ziekte wordt veroorzaakt door mutaties in drie van de vier alfa-globine allelen. De alfa-globine genen zijn noodzakelijk voor alle vormen van het hemoglobine (zowel HbF als HbA). Kinderen hebben direct na de geboorte een matige tot ernstige anemie.[107,108] Het bloedbeeld lijkt sterk op ijzerdeficiëntie, echter ijzersuppletie helpt niet en langdurige toediening kan ernstige ijzerstapeling veroorzaken. Behandeling van HbH ziekte bestaat uit toediening van foliumzuur, bloedtransfusies en strikte monitoring van eventueel hart- en respiratoirfalen. Op basis van deze overwegingen plaatst de commissie HbH ziekte in categorie 1 en beveelt zij aan deze ziekte op te nemen in het neonatale screeningsprogramma.

7.4 Conclusie

De neonatale screening op SCZ is het voornaamste voorbeeld van een test die nevenbevindingen met zich meebrengt in het huidige pakket van neonatale screening. Het voorkómen van nevenbevindingen beschouwt de commissie als zeer belangrijk. Daarom adviseert ze een pilot studie naar een nieuwe methode voor screening op SCZ en ernstige vormen van thalassemie, waarbij geen nevenbevindingen gedaan zullen worden. Tot deze techniek voldoende gevalideerd is, is het nodig een modus te vinden om met de bestaande nevenbevindingen om te gaan.

De commissie vindt dat bij vroege detectie voldoende gezondheidswinst geboekt kan worden voor bèta-thalassemie major en HbH ziekte voor eigenstandige opname in het neonatale screeningsprogramma.

Voor wat betreft de dragerschapsbevindingen, adviseert een meerderheid van de commissie om SCZ dragerschap niet langer te rapporteren. Wel acht de commissie het zeer belangrijk om de risicopopulatie wat betreft dragerschap van Hb-pathieen te informeren. De commissie stelt voor om een onderzoek in te stellen naar de vraag hoe en wanneer de hoogrisicogroepen het best geïnformeerd kunnen worden. Daarbij zou in elk geval een aanbod van dragerschapsscreening van wensouders in de preconceptionele of prenatale periode moeten worden overwogen. Binnen het onderzoekskader kan de rapportage van dragers naar aanleiding van de neonatale screening vooralsnog worden voortgezet in bepaalde gebieden.

Hoofdstuk 8

Praktische implicaties

Tot nu toe ging het vooral over de inhoud van het neonatale screeningsprogramma. Voor een kwalitatief hoogwaardig programma moet ook aandacht worden geschonken aan praktische uitvoeringskwesties en mogelijkheden. Bij de belangrijkste daarvan staat de commissie in dit hoofdstuk stil.

8.1 Tijdstip en tempo van de screening

Het tijdstip van de hielprik hangt samen met een aantal organisatorische zaken en een aantal eigenschappen van de pasgeborenen. In het algemeen geldt dat hoe eerder de hielprik kan worden uitgevoerd des te eerder opgespoorde kinderen kunnen worden behandeld. De hielprikscreening wordt in ons land vaak gecombineerd met de neonatale gehoorscreening. De gehoorscreening dient pas vanaf 96 uur na de geboorte te worden uitgevoerd. Een vervroeging van de gehoorscreening zou leiden tot een belangrijke toename van het aantal fout-positieve uitslagen. Vervroeging van de hielprik zou dus kunnen leiden tot een ontkoppeling van de neonatale hielprik- en gehoorscreening. Een nieuwe methode voor de gehoorscreening wordt onderzocht, waarbij screening op een eerder tijdstip zou kunnen plaatsvinden, zonder toename van het aantal fout-positieve uitslagen.

Binnen 48 uur na de geboorte bloed afnemen is problematisch, omdat enkele metabolieten sterk samenhangen met de leeftijd van het kind. Een aantal waarden zal dan sterk afwijken, met een toename van foutpositieven en foutnegatieven als gevolg. Met een vervroeging tot 48-72 uur na geboorte zal een zekere gezond-

heidswinst kunnen worden geboekt. Naar schatting zal er zo over een periode van jaren een enkel extra kind mogelijk enige gezondheidswinst boeken. De vraag is of dit proportioneel is gezien de benodigde aanpassingen.

De commissie vermoedt dat er winst te behalen is door het huidige proces te optimaliseren. Dit vraagt om een gedegen analyse van elke stap in de uitvoeringsketen. De aanmelding van het kind voor de screening loopt nu nog vaak via de aangifte, maar er wordt steeds meer gewerkt met een digitaal geboortebericht van de verloskundig hulpverlener aan de RIVM-dienst Vaccinaties en Preventieprogramma's. De bezorging van de hielprikkaartjes bij de regionale screeningslaboratoria is een voortdurend punt van aandacht, evenals de tijd benodigd voor de analyse en de rapportage van uitslagen en een tijdige follow-up in de zorg.

8.2 Technische vereisten

Wanneer de door de commissie aanbevolen ziekten in het neonatale screeningsprogramma worden opgenomen, moeten de screeningslaboratoria beschikken over de juiste analysemethoden en reagentia. Voor een optimale invoering is het bovendien essentieel om gedegen pilots uit te voeren, zoals ook besproken in hoofdstuk 5. Daarbij zijn de volgende zaken in het bijzonder van belang.

8.2.1 Analysemethode

Geregeld worden analysemethoden beschreven voor een nieuw te screenen ziektebeeld. Doorgaans zijn die methoden nog niet goed gevalideerd. Meestal gaat het om de toepassing van een lokaal ontwikkelde methode op een beperkt aantal bloedmonsters. Niet zelden ontbreekt echter een uitgebreide validatie op neonatale bloedspotjes met een evaluatie van aantallen foutpositieven en foutnegatieven. Om te kunnen voldoen aan de huidige kwaliteitseisen van een screeningsprogramma moet in de praktijk worden gekozen voor een betrouwbare (commerciële) aanbieder die gedurende langere tijd (meerdere jaren) de methode op de markt zal kunnen en willen houden. Bij voorkeur bestaat er voor het betreffende ziektebeeld zoveel belangstelling dat er meerdere methoden beschikbaar zijn waaruit een verantwoorde keuze kan worden gemaakt.

8.2.2 Controlemateriaal

Een screeningslaboratorium dient te beschikken over materiaal met bekende concentraties van de te meten parameter(s) die karakteristiek zijn voor het betreffende ziektebeeld, de zogeheten interne controles. Leveranciers van zulke

controlemonsters nemen de parameter pas op in hun pakket, wanneer er vanuit de praktijk voldoende belangstelling voor is. Anders dan bij de reagentia kunnen de screeningslaboratoria soms hun eigen interne controles maken, afhankelijk van de chemische complexiteit van de parameter. De gekozen methode moet vooraf-gaand aan de routinematige toepassing gevalideerd kunnen worden met behulp van monstermateriaal van personen bij wie diagnostisch bewezen is dat ze aan het betreffende ziektebeeld lijden. Een dergelijke validatie moet van tijd tot tijd kunnen worden herhaald. Afhankelijk van de prevalentie zijn er meer of minder bewezen patiënten en is monstermateriaal meer of minder beschikbaar. Ook de klinisch-diagnostische laboratoria zijn uiterst zuinig met dit materiaal. Omdat alle screeningsprogramma's hiermee te kampen hebben, is het evenmin eenvoudig om materiaal van patiënten uit het buitenland te krijgen.

8.2.3 *Benodigde hoeveelheid bloed*

Bij de uitbreiding in 2007 is het aantal te vullen rondjes op de hielprikkaart uitgebreid van 4 naar 6, maar de rondjes zijn wat kleiner gemaakt. De totale hoeveelheid af te nemen bloed is met circa 25 procent toegenomen en ligt nu op ongeveer 500µl. Dit is doorgaans voldoende om het bestaande programma te kunnen uitvoeren. Bij verdere uitbreidingen (of ook verfijningen van het bestaande programma, bijvoorbeeld de MLPA-methode om CF-deleties te kunnen aantonen) komt het vraagstuk van de benodigde hoeveelheid bloed opnieuw ter sprake. Bij ziektebeelden die opgespoord kunnen worden in dezelfde analysegang als de bestaande is dat geen probleem. Indien echter een geheel nieuwe analyse wordt toegevoegd, moet men rekening houden met een eventuele vergroting van de benodigde hoeveelheid bloed. Bij een uitvoeringstoets moet duidelijk worden hoeveel precies. Ook is goed overleg nodig met degenen die de hielprik afnemen om hen het belang van voldoende bloedmonster duidelijk te maken. Verder is het van belang rekening te houden met de visie van ouders. Als er volgens hen te veel bloed gevraagd wordt, kan dit hun bereidheid om deel te nemen verminderen.

8.2.4 *Complexiteit van het programma*

Vanwege de complexiteit van het neonatale screeningsprogramma is, zoals gezegd, een goed overleg tussen de screeningslaboratoria en de andere partners in het programma noodzakelijk. Te denken valt aan het vaststellen van het optimale tijdstip van bloedafname en de volgorde van te bepalen parameters bij onvoldoende bloed. Hier ligt volgens de commissie een taak voor de Program-

macommissie Neonatale Hielprikscreening en de verschillende Adviescommissies Neonatale Hielprikscreening van de NVK.

Voor een aantal ziekten is slechts een beperkte, maar wel gedegen pilot binnen het bestaande programma noodzakelijk. Dat zijn *Methylmalon acidemie*; *Propion acidemie*; *Carnitine acylcarnitine translocase deficiëntie*; *Carnitine palmitoyltransferase deficiëntie*; *Methyl-acetoacetyl-CoA thiolase deficiëntie*; *Organische cation transporter 2*. Screening op GAMT deficiëntie vereist een aanpassing van in de Amerikaanse literatuur beschreven testmethode, zodat deze ook in de Nederlandse praktijk kan worden toegepast. Hier is een uitgebreidere pilot nodig.

Voor MPS I-H en X-gebonden adrenoleukodystrofie geldt dat er wereldwijd nog zeer weinig ervaring met screening is opgedaan. Er zijn beperkte pilotresultaten en het zal vermoedelijk nog geruime tijd duren voordat commerciële methoden en controlematerialen beschikbaar zijn. Het is belangrijk de capaciteit van de screeningslaboratoria niet te overbelasten waardoor de kwaliteit van het programma in het geding zou kunnen komen.

Voor *Severe Combined Immunodeficiency* is een commerciële methode beschikbaar en er is controlemateriaal. Eerste pilots met deze methode laten zien dat de validatie en optimalisatie in de context van de Nederlandse neonatale screening inderdaad aandacht behoeft. De prevalentie is niet erg hoog, maar vermoedelijk is er voldoende patiëntenmateriaal. Screening op Galactokinasedeficientie kan worden gezien als een aanvulling op de screening op galactosemie. Er is wereldwijd voldoende kennis beschikbaar, maar voor zover bekend nog geen commerciële methode voorhanden.

De commissie beveelt aan voldoende tijd te nemen voor de aanpassingen en pilot onderzoeken, alvorens de ziekten in het reguliere programma op te nemen. Behalve technische aanpassingen vraagt gedegen opname van nieuwe aandoeningen ook aanpassing van de voorlichting en registratiesystemen, alsmede scholing van de betrokken professionals. Een uitvoeringstoets zal duidelijk moeten maken hoeveel tijd in totaal nodig is. De commissie pleit daarnaast voor een geleidelijke invoering van de testen voor de nieuw op te nemen ziekten in de neonatale screening, zodat de kwaliteit van het lopende programma niet onder druk komt te staan.

Hoofdstuk 9

Toekomstige ontwikkelingen

In het inleidende hoofdstuk schreef de commissie al dat de neonatale screening een grote dynamiek kent. Die dynamiek doet zich vooral gelden bij directe screening op het DNA van de pasgeborene. Een korte schets.

9.1 Gerichte screening op DNA-niveau

Voor sommige goed behandelbare ziekten is geen diagnose mogelijk op basis van de concentratie van een specifiek stofwisselingsproduct in de hielprikkaart. In dergelijke gevallen kan de diagnose meestal wel op DNA-niveau worden gesteld. In andere gevallen kan bij diagnostiek op basis van enzymmeting geen onderscheid worden gemaakt tussen patiënten met een infantiele vorm van de ziekte (waarvoor neonatale screening geïndiceerd lijkt) en een late onset vorm (waarvoor neonatale screening op dit moment door de commissie als niet wenselijk geacht wordt). Dit is het geval bij de ziekte van Pompe. Het is waarschijnlijk dat door onderzoek van het gen dat codeert voor het enzym de infantiele patiënten wel herkend kunnen worden, omdat er meestal slechts een beperkt aantal mutaties bij betrokken is.[120]

Op relatief korte termijn lijkt het haalbaar om binnen de neonatale screening genetische ziekten op te sporen die primair op DNA-niveau zijn te diagnosticeren. Een veelbelovende techniek is gerichte verrijking van DNA door middel van de Molecular Inversion Probe (MIP) strategie, voorafgaand aan het bepalen van de DNA-sequentie.[121,122] De techniek is nu nog onvoldoende gevalideerd om

toegepast te kunnen worden in de diagnostiek.[123] Wetenschappelijk onderzoek is nodig om de haalbaarheid voor toepassing binnen neonatale screeningsprogramma's te toetsen. Deze nieuwe techniek kan complementair zijn aan de technieken die op dit moment in het neonatale screeningsprogramma gebruikt worden. In de VS worden daarnaast momenteel de voor- en nadelen onderzocht van *whole exome sequencing* als alternatieve methode voor de neonatale screening.[124]

Voor toepassing van DNA-analyse, mogelijk op basis van de MIP-technologie, in het neonatale screeningsprogramma denkt de commissie onder meer aan goed behandelbare stofwisselingsziekten.* Deze lijst is niet uitputtend: ook buiten het gebied van de stofwisselingsziekten zijn er nog genetisch bepaalde ziekten die gezien hun behandelbaarheid in aanmerking zouden kunnen komen voor DNA-analyse.

Interpretatie van de resultaten kan lastig zijn door het optreden van veranderingen in een gen die de functie van het genproduct niet nadelig beïnvloeden (polymorfismen). Als er een verandering in het gen gevonden wordt die noch als polymorfisme noch als ziekteveroorzakende mutatie bekend is, wordt gesproken van "Variants of unclassified significance (VUS)". Omdat deze situatie zich bij neonatale screening geregeld zal voordoen, zullen algoritmes moeten worden ontwikkeld om een eenduidige interpretatie te garanderen. Daarnaast is het van belang na te gaan wie verantwoordelijk is voor eventueel opnieuw contacteren van het gescreende kind, wanneer een VUS later een behandelbare, pathogene mutatie blijkt. Belangrijke aandachtspunten zijn besproken in het recent verschenen signalement over *Next generation sequencing*.[125]

De commissie verwacht dat neonatale screening op DNA-niveau toegevoegde waarde zal hebben. Ze beveelt aan om een technisch en financieel haalbaarheidsonderzoek op te zetten naar de mogelijkheden van deze nieuwe techniek.

9.2 Advisering over mogelijke uitbreiding

Tot slot heeft de commissie zich gebogen over mogelijke uitbreiding van het neonatale screeningsprogramma in komende jaren. Zij acht het wenselijk dat steeds zowel de wetenschappelijke als maatschappelijke kanten van de zaak in

* Bijvoorbeeld: tyrosine hydroxylase deficiëntie (TH); GTP-cyclohydrolase deficiëntie (GTPCH; 1 allel gemuteerd); Glucose transporter-1 (Glut1; dominante overerving); Pyridoxine afhankelijke epilepsie (ALDH7A1); Thiamine transporter (SLC19A3); Infantiele vorm van de ziekte van Pompe (GAA); Cystinose (CTNS); Homocystinurie (CBS, MTHFR); Brown-Vialetto-van Laere syndroom type 2 (SLC52A2)

ogenschouw worden genomen. Concreet gesproken beveelt zij aan de Gezondheidsraad te vragen periodiek te adviseren over de neonatale screening. Gezien het tempo van de zojuist geschetste ontwikkelingen lijkt een volgende advisering al binnen enkele jaren nodig. Het zal dan als regel complexere kwesties betreffen. Eenvoudige aanpassingen in het programma kunnen rechtstreeks aan het RIVM/CvB worden overgelaten. Het gaat daarbij bijvoorbeeld om technologische verbeteringen of om het aanpassen van testen die in de praktijk minder goed blijken te zijn dan verwacht.

Hoofdstuk

10

Conclusies en aanbevelingen

De commissie zet in dit slothoofdstuk haar belangrijkste conclusies en aanbevelingen op een rij. Zij doet dat aan de hand van de door de minister gestelde vragen.

10.1 Zijn de criteria nog steeds adequaat?

Ja. Ook deze commissie beschouwt gezondheidswinst voor de pasgeborene als doel van de screening. Dit vormt de rechtvaardiging voor een proactief aanbod aan een gescreende die zelf nog niet kan beslissen. Wel moet er een behandeling bestaan die niet alleen effectief is maar ook beschikbaar. Recente discussies over het verzekerde pakket laten zien dat de beschikbaarheid van dure behandelingen geenszins als vanzelfsprekend kan worden beschouwd. De commissie vindt een redelijke garantie van blijvende beschikbaarheid van behandeling een noodzakelijke voorwaarde voor opname van een ziekte in het neonatale screeningsprogramma.

Daarmee waarborgt zij de bestaande aard van de neonatale screening als een programma dat ongetwijfeld goed is voor de gezondheid van de te screenen pasgeborene. De commissie heeft overwogen of neonatale screening op niet-behandelbare aandoeningen verenigbaar is met deze aard. De meerderheid van de commissie is van mening dat dit (nu) niet het geval is.

Hier voegt de commissie de volgende twee aanbevelingen aan toe. Bij bepaalde vooralsnog niet-behandelbare aandoeningen kan vergunningplichtig

onderzoek worden opgezet naar de mogelijkheid van aanmerkelijke gezondheidswinst door vroege interventies of diagnose (parallel aan de neonatale screening). Daarnaast is het belangrijk om in te zetten op verbetering van diagnostiek en zorg voor kinderen met onduidelijke symptomen of ontwikkelingsachterstanden.

Teneinde het neonatale screeningsprogramma doeltreffend te houden, is het nodig om systematisch alternatieve maatregelen, bijvoorbeeld primaire preventie van infectieziekten, te overwegen voor elke ziekte die kandidaat is voor opname in het neonatale screeningsprogramma. Zo kan de meest doeltreffende maatregel worden gekozen om de beoogde gezondheidswinst te bewerkstelligen.

10.2 Welke ziekten zijn toe te voegen?

Voor een groot aantal aandoeningen heeft de commissie geëvalueerd in hoeverre aan de criteria voor opname in het neonatale screeningsprogramma voldaan is. De volgende ziekten komen daarvoor naar het oordeel van de commissie in aanmerking:

- Methylmalon acidemie (MA)
- Propion acidemie (PA)
- Carnitine acylcarnitine translocase deficiëntie (CACT)
- Carnitine palmitoyltransferase deficiëntie type 1 (CPT1)
- Carnitine palmitoyltransferase deficiëntie type 2 (CPT2)
- Methyl-acetoacetyl-CoA thiolase deficiëntie/ketothiolase deficiëntie (MAT)
- Organische cation transporter 2 (OCTN2)
- Bèta-thalassemie major (TM)
- HbH ziekte
- Mucopolysaccharidosis type 1 (MPS I)
- X-gebonden adrenoleukodystrofie (X-ALD)
- Galactokinase deficiëntie (GALK)
- Severe combined immune deficiency (SCID)
- Guanidinoacetaat methyltransferase deficiëntie (GAMT).

Verantwoorde invoering kan niet zonder een degelijk pilotonderzoek. De eerste acht ziekten lijken qua screeningsmethode sterk op het huidige aanbod. In principe zijn kleine aanpassingen in de parameters voldoende. Een gedegen uitvoeringstoets en een pilot blijven echter noodzakelijk. OCTN2 en de hemoglobinopathieën worden reeds als nevenbevinding gedetecteerd. Voor de overige ziekten adviseert de commissie een uitgebreider pilotonderzoek te laten

uitvoeren door het RIVM, de UMCs of TNO. De testen voor ziekten 10 tot en met 12 vereisen het gebruik van een enzymassay. De screeningstechniek voor SCID is nieuw in Nederland: het is de eerste techniek waarbij direct naar het DNA (maar niet op mutaties) in de bloedspotjes gekeken wordt. Screening op GAMT deficiëntie vereist een aanpassing van een in de Amerikaanse literatuur beschreven testmethode, zodat deze ook in de Nederlandse praktijk kan worden toegepast. Ook hier is een uitgebreidere pilot nodig.

10.3 Hoe om te gaan met knelpunten in praktische uitvoering?

De commissie wijst erop dat ook bij deze en volgende uitbreidingen, een gedegen onderzoek naar verdere praktische knelpunten aan de orde zal blijven komen. Om de kwaliteit van het programma te behouden zijn voortdurend aandacht en deugdelijke evaluatie nodig. Het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) heeft hierbij een centrale rol.

Eenvoudige aanpassingen in het programma, zoals technologische verbeteringen en aanpassingen van testen, kunnen aan de programmacommissie van het CvB/RIVM overgelaten worden.

Wat CF betreft, is de commissie van mening dat verdere optimalisatie van de test bij het CvB ligt in samenspraak met de programmacommissie Neonatale screening en de adviescommissie-CF van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK). Wanneer bepaalde testen werkelijk (en voortdurend) onder de maat presteren, zoals het geval is bij HCY, dan is uit het programma verwijderen tot een betere test beschikbaar is de aangewezen weg.

10.4 Hoe om te gaan met nevenbevindingen en dragerschap?

Klinisch relevante nevenbevindingen die duiden op beïnvloedbare ziekten moeten naar het oordeel van de commissie aan de ouders worden gerapporteerd. Bovendien adviseert de commissie te overwegen of deze ziekten eigenstandig in aanmerking komen voor opname in het neonatale screeningsprogramma.

Klinisch relevante, niet-beïnvloedbare nevenbevindingen, zoals niet-behandelbare aandoeningen, worden in principe niet gemeld. Een uitzondering vormen niet-behandelbare aandoeningen die zich zeer snel manifesteren, zodat het recht op niet-weten en een open toekomst voor het kind niet in het geding komt, terwijl een lang diagnostisch traject voorkomen kan worden. Dragerschap is voor het kind nog niet klinisch relevant of beïnvloedbaar en dient volgens de commissie niet gerapporteerd te worden.

Een meerderheid van de commissie vindt dat dragerschapsmeldingen de helderheid van het neonatale screeningsprogramma kunnen vertroebelen en daarmee verzwakken. Bovendien laat zij het belang van de pasgeborene, voor wie dragerschapsmelding nog geen waarde heeft, prevaleren boven het belang van de ouders, voor wie het belangrijke informatie kan zijn. Zij adviseert dragerschapscreening voor (wens)ouders uit risicopopulaties preconceptioneel of prenataal aan te bieden.

In het huidige programma worden er bij de screening op sikkelcelziekte onvermijdelijk nevenbevindingen gedaan. De klinisch relevante, beïnvloedbare ziekten bèta-thalassemie major en HbH ziekte, moeten volgens de commissie niet alleen gerapporteerd worden, maar ook eigenstandig opgenomen worden in het neonatale screeningsprogramma. Ditzelfde geldt voor OCTN2, die nu als nevenbevinding wordt gemeld. Dragerschapsbevindingen horen zoals gesteld niet te worden gerapporteerd als onderdeel van de neonatale screening.

De commissie adviseert daarom te stoppen met de dragerschapmeldingen voor sikkelcelziekte. Echter, omdat de dragers van hemoglobinopathieën een bijzondere groep zijn met een kennisachterstand over genetica, adviseert de commissie wel een onderzoek op te zetten in de hoog prevalentiegebieden, waarbij wordt geëvalueerd hoe deze groep kennis kan verkrijgen over dragerschap en de mogelijke consequenties. In het kader van dit onderzoek kunnen dragerschapsmeldingen naar aanleiding van de neonatale screening doorlopen, naast een aanbod van preconceptionele en prenatale dragerschapsscreening.

10.5 Hoe in te spelen op de toekomst?

De commissie verwacht vooral grote ontwikkelingen op het gebied van screening op DNA-niveau. De gevolgen daarvan zullen ingrijpend zijn, niet alleen voor neonatale screening, maar ook voor preconceptionele en prenatale screening. De minister kan de Gezondheidsraad hierover om aanvullend advies vragen. De commissie acht dit op relatief korte termijn noodzakelijk.

Literatuur

1 Essex C, Roper H. Lesson of the week: late diagnosis of Duchenne's muscular dystrophy presenting as global developmental delay. BMJ 2001; 323(7303): 37-38.

2 Kieny P, Chollet S, Delalande P, Le FM, Magot A, Pereon Y e.a. Evolution of life expectancy of patients with Duchenne muscular dystrophy at AFM Yolaine de Kepper centre between 1981 and 2011. Ann Phys Rehabil Med 2013; 56(6): 443-454.

3 Helderman-van den Enden AT, Madan K, Breuning MH, van der Hout AH, Bakker E, de Die-Smulders CE e.a. An urgent need for a change in policy revealed by a study on prenatal testing for Duchenne muscular dystrophy. Eur J Hum Genet 2013; 21(1): 21-26.

4 Henricson EK, Abresch RT, Cnaan A, Hu F, Duong T, Arrieta A e.a. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study: glucocorticoid treatment preserves clinically meaningful functional milestones and reduces rate of disease progression as measured by manual muscle testing and other commonly used clinical trial outcome measures. Muscle Nerve 2013; 48(1): 55-67.

5 Dubowitz V. Steroids in Duchenne dystrophy. Neuromuscul Disord 2013; 23(7): 527-528.

6 Gezondheidsraad. Neonatale screening op cystic fibrosis. 2010: publicatienr. 2010/01.

7 Gezondheidsraad. Neonatale screening. Den Haag: Gezondheidsraad; 2005: publicatienr. 2005/11.

8 Moat SJ, Bradley DM, Salmon R, Clarke A, Hartley L. Newborn bloodspot screening for Duchenne muscular dystrophy: 21 years experience in Wales (UK). Eur J Hum Genet 2013; 21(10): 1049-1053.

9 Kemper AR, Wake MA. Duchenne muscular dystrophy: issues in expanding newborn screening. Curr Opin Pediatr 2007; 19(6): 700-704.

10 Ciafaloni E, Fox DJ, Pandya S, Westfield CP, Puzhankara S, Romitti PA e.a. Delayed diagnosis in duchenne muscular dystrophy: data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet). J Pediatr 2009; 155(3): 380-385.

11 Gezondheidsraad. Behandelbaarheid; Het begrip '(niet-)behandelbaar' in de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO)en de Wet op de medische keuringen (WMK). Den Haag: Gezondheidsraad; 2006: publicatienr. 2006/02.

12 Wilson JM, Jungner YG. [Principles and practice of mass screening for disease]. Bol Oficina Sanit Panam 1968; 65(4): 281-393.

13 Bakker E, Van BC, Bonten EJ, van d, V, Veenema H, Van HW e.a. Germline mosaicism and Duchenne muscular dystrophy mutations. Nature 1987; 329(6139): 554-556.

14 Helderman-van den Enden AT, de JR, den Dunnen JT, Houwing-Duistermaat JJ, Kneppers AL, Ginjaar HB e.a. Recurrence risk due to germ line mosaicism: Duchenne and Becker muscular dystrophy. Clin Genet 2009; 75(5): 465-472.

15 Bailey DB, Jr., Beskow LM, Davis AM, Skinner D. Changing perspectives on the benefits of newborn screening. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2006; 12(4): 270-279.

16 Bailey DB, Jr., Skinner D, Davis AM, Whitmarsh I, Powell C. Ethical, legal, and social concerns about expanded newborn screening: fragile X syndrome as a prototype for emerging issues. Pediatrics 2008; 121(3): e693-e704.

17 TNO. Evaluatie van de neonatale hielprikscreening bij kinderen geboren in 2010. 2012.

18 TNO Kwaliteit van Leven. Evaluatie hielprik voorlichting. 2008.

19 Gezondheidsraad. Preconceptiezorg: voor een goed begin. Den Haag: Gezondheidsraad; 2007: publicatienr. 2007/19.

20 Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier AG, Parent-du-Chatelet I, Senat MV, Frydman R e.a. Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy? Results of a 3-year prospective study in a French hospital. J Clin Virol 2009; 46 Suppl 4: S49-S53.

21 Mendell JR, Shilling C, Leslie ND, Flanigan KM, al-Dahhak R, Gastier-Foster J e.a. Evidence-based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. Ann Neurol 2012; 71(3): 304-313.

22 Prior TW. Spinal muscular atrophy: a time for screening. Curr Opin Pediatr 2010; 22(6): 696-702.

23 Swoboda KJ, Scott CB, Crawford TO, Simard LR, Reyna SP, Krosschell KJ e.a. SMA CARNI-VAL trial part I: double-blind, randomized, placebo-controlled trial of L-carnitine and valproic acid in spinal muscular atrophy. PLoS One 2010; 5(8): e12140.

24 Prior TW, Snyder PJ, Rink BD, Pearl DK, Pyatt RE, Mihal DC e.a. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. Am J Med Genet A 2010; 152A(7): 1608-1616.

25 Prior TW. Spinal muscular atrophy: newborn and carrier screening. Obstet Gynecol Clin North Am 2010; 37(1): 23-36, Table.

26 Bailey DB, Jr., Armstrong FD, Kemper AR, Skinner D, Warren SF. Supporting family adaptation to presymptomatic and “untreatable” conditions in an era of expanded newborn screening. J Pediatr Psychol 2009; 34(6): 648-661.

27 Bombard Y, Miller FA, Hayeems RZ, Avard D, Knoppers BM, Cornel MC e.a. The expansion of newborn screening: is reproductive benefit an appropriate pursuit? Nat Rev Genet 2009; 10(10): 666-667.

28 Parsons EP, Clarke AJ, Hood K, Lycett E, Bradley DM. Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy: a psychosocial study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002; 86(2): F91-F95.

29 Dionisi-Vici C, Deodato F, Roschinger W, Rhead W, Wilcken B. 'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. J Inherit Metab Dis 2006; 29(2-3): 383-389.

30 Zytkovicz TH, Fitzgerald EF, Marsden D, Larson CA, Shih VE, Johnson DM e.a. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: a two-year summary from the New England Newborn Screening Program. Clin Chem 2001; 47(11): 1945-1955.

31 Houten SM, Wanders RJ. A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid beta-oxidation. J Inherit Metab Dis 2010; 33(5): 469-477.

32 Lopriore E, Gemke RJ, Verhoeven NM, Jakobs C, Wanders RJ, Roeleveld-Versteeg AB e.a. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: phenotype, residual enzyme activity and outcome. Eur J Pediatr 2001; 160(2): 101-104.

33 Morris AA, Olpin SE, Brivet M, Turnbull DM, Jones RA, Leonard JV. A patient with carnitine-acylcarnitine translocase deficiency with a mild phenotype. J Pediatr 1998; 132(3 Pt 1): 514-516.

34 Pierre G, Macdonald A, Gray G, Hendriksz C, Preece MA, Chakrapani A. Prospective treatment in carnitine-acylcarnitine translocase deficiency. J Inherit Metab Dis 2007; 30(5): 815.

35 Lee BH, Kim YM, Kim JH, Kim GH, Kim JM, Kim JH e.a. Atypical Manifestation of CPT1A Deficiency: Hepatosplenomegaly And Nephromegaly 4. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013;

36 Borch L, Lund AM, Wibrand F, Christensen E, Sondergaard C, Gahrn B e.a. Normal Levels of Plasma Free Carnitine and Acylcarnitines in Follow-Up Samples from a Presymptomatic Case of Carnitine Palmitoyl Transferase 1 (CPT1) Deficiency Detected Through Newborn Screening in Denmark. JIMD Rep 2012; 3: 11-15.

37 Fingerhut R, Roschinger W, Muntau AC, Dame T, Kreischer J, Arnecke R e.a. Hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency: acylcarnitine profiles in blood spots are highly specific. Clin Chem 2001; 47(10): 1763-1768.

38 McHugh D, Cameron CA, Abdenur JE, Abdulrahman M, Adair O, Al Nuaimi SA e.a. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. Genet Med 2011; 13(3): 230-254.

39 Albers S, Marsden D, Quackenbush E, Stark AR, Levy HL, Irons M. Detection of neonatal carnitine palmitoyltransferase II deficiency by expanded newborn screening with tandem mass spectrometry. Pediatrics 2001; 107(6): E103.

40 Daum RS, Scriver CR, Mamer OA, Delvin E, Lamm P, Goldman H. An inherited disorder of isoleucine catabolism causing accumulation of alpha-methylacetoacetate and alpha-methyl-beta - hydroxybutyrate, and intermittent metabolic acidosis 1. Pediatr Res 1973; 7(3): 149-160.
41 Korman SH. Inborn errors of isoleucine degradation: a review. Mol Genet Metab 2006; 89(4): 289-299.
42 Catanzano F, Ombrone D, Di SC, Rossi A, Nosari N, Scolamiero E e.a. The first case of mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency identified by expanded newborn metabolic screening in Italy: the importance of an integrated diagnostic approach. J Inherit Metab Dis 2010; 33 Suppl 3: S91-S94.
43 Sarafoglou K, Matern D, Redlinger-Grosse K, Bentler K, Gaviglio A, Harding CO e.a. Siblings with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency not identified by newborn screening 15. Pediatrics 2011; 128(1): e246-e250.
44 Sass JO. Inborn errors of ketogenesis and ketone body utilization. J Inherit Metab Dis 2012; 35(1): 23-28.
45 Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C e.a. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. J Inherit Metab Dis 2005; 28(6): 1011-1017.
46 Touw C, Aldenhoven M. Presenterende symptomen bij het syndroom van Hurler: handvatten voor een eerdere diagnose? Tijdschrift voor kindergeneeskunde 2014; 4: 149-154.
47 Boelens JJ, Aldenhoven M, Purtill D, Ruggeri A, Defor T, Wynn R e.a. Outcomes of transplantation using various hematopoietic cell sources in children with Hurler syndrome after myeloablative conditioning. Blood 2013; 121(19): 3981-3987.
48 Ru MH de, Boelens JJ, Das AM, Jones SA, van der Lee JH, Mahlaoui N e.a. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure 1. Orphanet J Rare Dis 2011; 6: 55.
49 Bezman L, Moser AB, Raymond GV, Rinaldo P, Watkins PA, Smith KD e.a. Adrenoleukodystrophy: incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. Ann Neurol 2001; 49(4): 512-517.
50 Moser HW, Moser AB, Frayer KK, Chen W, Schulman JD, O'Neill BP e.a. Adrenoleukodystrophy: increased plasma content of saturated very long chain fatty acids. Neurology 1981; 31(10): 1241-1249.
51 Engelen M, Kemp S, de Visser M, van Geel BM, Wanders RJ, Aubourg P e.a. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. Orphanet J Rare Dis 2012; 7: 51.
52 Kemp S, Berger J, Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects. Biochim Biophys Acta 2012; 1822(9): 1465-1474.

53 Aubourg P, Blanche S, Jambaque I, Rocchiccioli F, Kalifa G, Naud-Saudreau C e.a. Reversal of early neurologic and neuroradiologic manifestations of X-linked adrenoleukodystrophy by bone marrow transplantation. N Engl J Med 1990; 322(26): 1860-1866.

54 Miller WP, Rothman SM, Nascene D, Kivisto T, DeFor TE, Ziegler RS e.a. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. Blood 2011; 118(7): 1971-1978.

55 Stockler-Ipsiroglu S, van KC, Longo N, Korenke GC, Mercimek-Mahmutoglu S, Marquart I e.a. Guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency: outcomes in 48 individuals and recommendations for diagnosis, treatment and monitoring. Mol Genet Metab 2014; 111(1): 16-25.

56 Mercimek-Mahmutoglu S, Moeslinger D, Haberle J, Engel K, Herle M, Strobl MW e.a. Long-term outcome of patients with argininosuccinate lyase deficiency diagnosed by newborn screening in Austria. Mol Genet Metab 2010; 100(1): 24-28.

57 Pasquali M, Schwarz E, Jensen M, Yuzyuk T, DeBiase I, Randall H e.a. Feasibility of newborn screening for guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency. J Inherit Metab Dis 2014; 37(2): 231-236.

58 Ploeg AT van der, Reuser AJ. Pompe's disease. Lancet 2008; 372(9646): 1342-1353.

59 Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL e.a. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. Neurology 2007; 68(2): 99-109.

60 Ploeg AT van der, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ e.a. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. N Engl J Med 2010; 362(15): 1396-1406.

61 Verrips A, Nijeholt GJ, Barkhof F, van Engelen BG, Wesseling P, Luyten JA e.a. Spinal xanthomatosis: a variant of cerebrotendinous xanthomatosis. Brain 1999; 122 (Pt 8): 1589-1595.

62 Verrips A, Hoefsloot LH, Steenbergen GC, Theelen JP, Wevers RA, Gabreels FJ e.a. Clinical and molecular genetic characteristics of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. Brain 2000; 123 (Pt 5): 908-919.

63 Berginer VM, Gross B, Morad K, Kfir N, Morkos S, Aaref S e.a. Chronic diarrhea and juvenile cataracts: think cerebrotendinous xanthomatosis and treat. Pediatrics 2009; 123(1): 143-147.

64 DeBarber AE, Luo J, Star-Weinstock M, Purkayastha S, Geraghty MT, Chiang JP e.a. A blood test for cerebrotendinous xanthomatosis with potential for disease detection in newborns. J Lipid Res 2014; 55(1): 146-154.

65 Perez-Cerda C, Garcia-Villoria J, Ofman R, Sala PR, Merinero B, Ramos J e.a. 2-Methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase (MHBD) deficiency: an X-linked inborn error of isoleucine metabolism that may mimic a mitochondrial disease 1. Pediatr Res 2005; 58(3): 488-491.

66 Timal S, Hoischen A, Lehle L, Adamowicz M, Huijben K, Sykut-Cegielska J e.a. Gene identification in the congenital disorders of glycosylation type I by whole-exome sequencing. Hum Mol Genet 2012; 21(19): 4151-4161.

67 Tegtmeyer LC, Rust S, van SM, Ng BG, Losfeld ME, Timal S e.a. Multiple phenotypes in phosphoglucomutase 1 deficiency. N Engl J Med 2014; 370(6): 533-542.

68 Bosch AM, Bakker HD, van Gennip AH, van Kempen JV, Wanders RJ, Wijburg FA. Clinical features of galactokinase deficiency: a review of the literature. J Inherit Metab Dis 2002; 25(8): 629-634.
69 Hennermann JB, Schadewaldt P, Vetter B, Shin YS, Monch E, Klein J. Features and outcome of galactokinase deficiency in children diagnosed by newborn screening. J Inherit Metab Dis 2011; 34(2): 399-407.
70 Janzen N, Illsinger S, Meyer U, Shin YS, Sander J, Lucke T e.a. Early cataract formation due to galactokinase deficiency: impact of newborn screening. Arch Med Res 2011; 42(7): 608-612.
71 Reich S, Hennermann J, Vetter B, Neumann LM, Shin YS, Soling A e.a. An unexpectedly high frequency of hypergalactosemia in an immigrant Bosnian population revealed by newborn screening. Pediatr Res 2002; 51(5): 598-601.
72 Haberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M e.a. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet J Rare Dis 2012; 7: 32.
73 Ficicioglu C, Mandell R, Shih VE. Argininosuccinate lyase deficiency: longterm outcome of 13 patients detected by newborn screening. Mol Genet Metab 2009; 98(3): 273-277.
74 Aiuti A, Roncarolo MG. Ten years of gene therapy for primary immune deficiencies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009; 682-689.
75 Mallott J, Kwan A, Church J, Gonzalez-Espinosa D, Lorey F, Tang LF e.a. Newborn screening for SCID identifies patients with ataxia telangiectasia. J Clin Immunol 2013; 33(3): 540-549.
76 Kwan A, Church JA, Cowan MJ, Agarwal R, Kapoor N, Kohn DB e.a. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California: results of the first 2 years. J Allergy Clin Immunol 2013; 132(1): 140-150.
77 Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, Jones SM, Sullivan K, Burks AW e.a. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. Medicine (Baltimore) 2006; 85(4): 193-202.
78 Lee PP, Chen TX, Jiang LP, Chan KW, Yang W, Lee BW e.a. Clinical characteristics and genotype-phenotype correlation in 62 patients with X-linked agammaglobulinemia. J Clin Immunol 2010; 30(1): 121-131.
79 Borte S, Wang N, Oskarsdottir S, van Döbeln U, Hammarstrom L. Newborn screening for primary immunodeficiencies: beyond SCID and XLA. Ann N Y Acad Sci 2011; 1246: 118-130.
80 Borte S, van Döbeln U, Fasth A, Wang N, Janzi M, Winiarski J e.a. Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR. Blood 2012; 119(11): 2552-2555.
81 Zelm MC van , van der Burg M, Langerak AW, van Dongen JJ. PID comes full circle: applications of V(D)J recombination excision circles in research, diagnostics and newborn screening of primary immunodeficiency disorders. Front Immunol 2011; 2: 12.
82 Plosa EJ, Esbenshade JC, Fuller MP, Weitkamp JH. Cytomegalovirus infection. Pediatr Rev 2012; 33(4): 156-163.
83 Dollard SC, Schleiss MR, Grosse SD. Public health and laboratory considerations regarding newborn screening for congenital cytomegalovirus. J Inherit Metab Dis 2010; 33(Suppl 2): S249-S254.

84 Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M e.a. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. J Pediatr 2003; 143(1): 16-25.

85 Barbi M, Binda S, Caroppo S, Primache V. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection and hearing loss. J Clin Virol 2006; 35(2): 206-209.

86 Williamson WD, Demmler GJ, Percy AK, Catlin FI. Progressive hearing loss in infants with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. Pediatrics 1992; 90(6): 862-866.

87 Vries JJ de, van der Eijk AA, Wolthers KC, Rusman LG, Pas SD, Molenkamp R e.a. Real-time PCR versus viral culture on urine as a gold standard in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. J Clin Virol 2012; 53(2): 167-170.

88 Rijpstra A, van der Ploeg C. Monitor en evaluatie van de neonatale hielprikscreening bij kinderen geboren in 2012. Leiden: TNO; 2014: TNO/CH 2014 R 10324.

89 Sims EJ, Clark A, McCormick J, Mehta G, Connett G, Mehta A. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. Pediatrics 2007; 119(1): 19-28.

90 Dijk FN, McKay K, Barzi F, Gaskin KJ, Fitzgerald DA. Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. Arch Dis Child 2011; 96(12): 1118-1123.

91 Whiting P, Al M, Burgers L, Westwood M, Ryder S, Hoogendoorn M e.a. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess 2014; 18(18): 1-106.

92 Vernooij-van Langen AM, Loeber JG, Elvers B, Triepels RH, Gille JJ, van der Ploeg CP e.a. Novel strategies in newborn screening for cystic fibrosis: a prospective controlled study. Thorax 2012; 67(4): 289-295.

93 Thauvin-Robinet C, Munck A, Huet F, Genin E, Bellis G, Gautier E e.a. The very low penetrance of cystic fibrosis for the R117H mutation: a reappraisal for genetic counselling and newborn screening. J Med Genet 2009; 46(11): 752-758.

94 Gezondheidsraad. Nevenbevindingen bij diagnostiek in de patiëntenzorg. Den Haag: Gezondheidsraad; 2014: publicatienr. 2014/13.

95 Berg JS, Khoury MJ, Evans JP. Deploying whole genome sequencing in clinical practice and public health: meeting the challenge one bin at a time. Genet Med 2011; 13(6): 499-504.

96 Dondorp W, Sikkema-Raddatz B, de Die-Smulders C, de WG. Arrays in postnatal and prenatal diagnosis: An exploration of the ethics of consent. Hum Mutat 2012; 33(6): 916-922.

97 Feinberg J. The child's right to an open future. In: Aiken W LH, editor. Whose child? Children's rights, parental autonomy, and state power. Adams & Co; 1980: 124-153.

98 Barlow JH, Ellard DR. The psychosocial well-being of children with chronic disease, their parents and siblings: an overview of the research evidence base. Child Care Health Dev 2006; 32(1): 19-31.

99 Miller FA, Paynter M, Hayeems RZ, Little J, Carroll JC, Wilson BJ e.a. Understanding sickle cell carrier status identified through newborn screening: a qualitative study. Eur J Hum Genet 2010; 18(3): 303-308.

100 Pal S van der, van Kesteren N, van Dommelen P, Detmar S. Deelnamebereidheid dragerschapscreening op hemoglobinopathieën onder hoogrisicogroepen. TNO; 2009: KvL/P&Z 2009.049.

101 Burg S van der, Verweij M. Maintaining trust in newborn screening: compliance and informed consent in the Netherlands. Hastings Cent Rep 2012; 42(5): 41-47.

102 Borry P, Nys H, Dierickx K. Carrier testing in minors: conflicting views. Nat Rev Genet 2007; 8(11): 828.

103 Hayeems RZ, Bytautas JP, Miller FA. A systematic review of the effects of disclosing carrier results generated through newborn screening. J Genet Couns 2008; 17(6): 538-549.

104 Miller FA, Robert JS, Hayeems RZ. Questioning the consensus: managing carrier status results generated by newborn screening. Am J Public Health 2009; 99(2): 210-215.

105 Suijker MH, Roovers EA, Fijnvandraat CJ, Dors N, Rodrigues PR, Giordano PC e.a. Haemoglobinopathy in the 21st century: incidence, diagnosis and heel prick screening. Ned Tijdschr Geneeskd 2014; 158: A7365.

106 Cunningham MJ. Update on thalassemia: clinical care and complications. Hematol Oncol Clin North Am 2010; 24(1): 215-227.

107 Lorey F, Charoenkwan P, Witkowska HE, Lafferty J, Patterson M, Eng B e.a. Hb H hydrops foetalis syndrome: a case report and review of literature. Br J Haematol 2001; 115(1): 72-78.

108 Singer ST, Ataga KI. Hypercoagulability in sickle cell disease and beta-thalassemia. Curr Mol Med 2008; 8(7): 639-645.

109 Vansenne F, de Borgie CA, Legdeur M, Spauwen MO, Peters M. Providing genetic risk information to parents of newborns with sickle cell trait: role of the general practitioner in neonatal screening. Genet Test Mol Biomarkers 2011; 15(10): 671-675.

110 Peters M, Appel IM, Cnossen MH, Breuning-Boers JM, Heijboer H. [Sickle cell disease in heel injection screening. I]. Ned Tijdschr Geneeskd 2009; 153(18): 854-857.

111 Pal S van der, van Kesteren N, van Dommelen P, Detmar S. Deelnamebereidheid dragerschapscreening op hemoglobinopathieën onder hoogrisicogroepen. TNO; 2009: KvL/P&Z 2009.049.

112 Plass AM, van El CG, Pieters T, Cornel MC. Neonatal screening for treatable and untreatable disorders: prospective parents' opinions. Pediatrics 2010; 125(1): e99-106.

113 Peters M, Fijnvandraat K, van den Tweet XW, Garre FG, Giordano PC, van Wouwe JP e.a. One-third of the new paediatric patients with sickle cell disease in The Netherlands are immigrants and do not benefit from neonatal screening. Arch Dis Child 2010; 95(10): 822-825.

114 Olsthoorn-Heim ETM, Verweij MF, van der Burg S. Dragerschap als nevenbevinding van de hielprikscreening: informeren of negeren? Tijdschrift voor Gezondheidsrecht 2012; 36(3): 218-225.

115 Boemer F, Ketelslegers O, Minon JM, Bours V, Schoos R. Newborn screening for sickle cell disease using tandem mass spectrometry. Clin Chem 2008; 54(12): 2036-2041.

116 Boemer F, Cornet Y, Libioulle C, Segers K, Bours V, Schoos R. 3-years experience review of neonatal screening for hemoglobin disorders using tandem mass spectrometry. Clin Chim Acta 2011; 412(15-16): 1476-1479.
117 Moat SJ, Rees D, King L, Ifederu A, Harvey K, Hall K e.a. Newborn blood spot screening for sickle cell disease by using tandem mass spectrometry: implementation of a protocol to identify only the disease states of sickle cell disease. Clin Chem 2014; 60(2): 373-380.
118 Ball ED. Update in hematology. Ann Intern Med 2003; 139(11): 916-922.
119 McPherson ME, Anderson AR, Castillejo MI, Hillyer CD, Bray RA, Gebel HM e.a. HLA alloimmunization is associated with RBC antibodies in multiply transfused patients with sickle cell disease. Pediatr Blood Cancer 2010; 54(4): 552-558.
120 Hout HM van den, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JA, Smit GP, Poll-The BT e.a. The natural course of infantile Pompe’s disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. Pediatrics 2003; 112(2): 332-340.
121 Hiatt JB, Pritchard CC, Salipante SJ, O’Roak BJ, Shendure J. Single molecule molecular inversion probes for targeted, high-accuracy detection of low-frequency variation. Genome Res 2013; 23(5): 843-854.
122 Nuttle X, Huddleston J, O’Roak BJ, Antonacci F, Fichera M, Romano C e.a. Rapid and accurate large-scale genotyping of duplicated genes and discovery of interlocus gene conversions. Nat Methods 2013; 10(9): 903-909.
123 O’Roak BJ, Vives L, Fu W, Egertson JD, Stanaway IB, Phelps IG e.a. Multiplex targeted sequencing identifies recurrently mutated genes in autism spectrum disorders. Science 2012; 338(6114): 1619-1622.
124 National Institute of Health. NIH program explores the use of genomic sequencing in newborn healthcare. National Institute of Health. http://nih.gov/news/health/sep2013/nhgri-04.htm. geraadpleegd: 17-3-2015.
125 Gezondheidsraad. Next generation sequencing in diagnostiek. Den Haag: Gezondheidsraad; 2015: publicatienr. 2015/01.
126 Gezondheidsraad. Achtergronddocument stofwisselingsziekten. Den Haag: Gezondheidsraad; 2015: publicatienr. A15/01.

A De adviesaanvraag

B De commissie

C Geraadpleegde experts

D Neonatale screeningspanels in andere landen (Europa, USA, Australië, Japan)

Bijlagen

Bijlage

A

De adviesaanvraag

Brief van 28 juni 2012 (kenmerk PG/OGZ/3120487) van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de waarnemend voorzitter van de Gezondheidsraad.

Op basis van het advies van de Gezondheidsraad betreffende de 'Neonatale screening' (augustus 2005) is het programma voor de neonatale hielprikscreening in 2007 met dertien stofwisselingsziekten en de screening op sikkelcelziekte uitgebreid tot 17 aandoeningen. Na het advies over 'Neonatale screening op cystic fibrosis' (maart 2010) heb ik ook deze aandoening aan het pakket toegevoegd.

De ervaringen die de afgelopen jaren met dit programma zijn opgedaan én de (internationale) ontwikkelingen op dit terrein hebben binnen de Programmacommissie neonatale hielprikscreening van het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) geleid tot vragen over het huidige screeningsprogramma, zo heeft het CvB mij in 2010 per brief (zie bijlage) laten weten. Naar aanleiding hiervan vind ik het tijd om de Gezondheidsraad om een nieuw advies te vragen.

De vragen die ik hierbij expliciet aan de Gezondheidsraad wil voorleggen betreffen ten eerste de aandoeningen waarop wordt gescreend. Zo blijkt onder andere uit internationale ontwikkelingen dat steeds meer behandelbare aandoeningen wellicht in aanmerking komen voor opname in de hielprikscreening, zoals Severe Combined Immune Deficiency syndrome (SCID), het Cytomegalovirus (CMV) en een aantal metabole ziekten (waaronder de ziekte van Pompe).

Een tweede vraag is hoe om te gaan met nevenbevindingen betreffende andere aandoeningen dan wel dragerschap bij het kind. In het geval van dragerschap bij het kind wil ik met name noemen: ernstige vormen van bloedarmoede, zoals bethathalassemie, HbH-ziekte en sikkelcelziekte. Op dit moment worden ouders standaard over één vorm van dragerschap op sikkelcelziekte geïnformeerd en niet over andere vormen, maar hier lijken ethische en juridische bezwaren aan verbonden.

Afgeleid hiervan wil ik ten derde de fundamentele vraag voorleggen of ouders standaard geïnformeerd zouden moeten worden over dragerschap en op welke wijze. Hoe adviseert de Gezondheidsraad over de aanpassing van de informed consent procedure dragerschap van opting out, zoals nu het geval is, naar opting in? Hoe zou dat in de praktijk vormgegeven kunnen worden?

Ten vierde speelt een vraagstuk met betrekking tot de uitvoeringsperiode van de hielprikscreening: is een eerder tijdstip van uitvoeren hielprikscreening gewenst? In een aantal landen wordt de hielprikscreening op een eerder moment uitgevoerd. Levert dit aantoonbare gezondheidswinst op?

Ik verzoek de Gezondheidsraad hierbij mij te adviseren over de stand van de wetenschap met betrekking tot neonatale screening. De focus zou met name moeten liggen op advies over eventuele wijzigingen ten aanzien van het pakket van aandoeningen dat sinds 2007 gehanteerd wordt (inclusief de uitbreiding met cystic fibrosis in 2011). Hierbij acht ik het van belang om bij het bepalen van de meerwaarde van eventuele wijzigingen de eerder vastgestelde criteria voor screening van pasgeborenen toe te passen (de criteria voor screening van Wilson & Jungner en meer specifiek de criteria voor genetische screening van de Gezondheidsraad).

Ten slotte wil ik de commissie verzoeken mij te adviseren of het mogelijk is een raamwerk op te stellen waarmee nieuwe ontwikkelingen en/of aanpassingen in het pakket kunnen worden geëvalueerd. Idealiter zouden met een dergelijk raamwerk aanpassingen in het pakket inclusief de advisering door de Gezondheidsraad eenvoudiger worden. Is het in het Gezondheidsraadadvies 'Neonatale screening' van 2005 beschreven kader hiervoor nog steeds toereikend? Is dit door het CvB toe te passen bij advisering over neonatale hielprikscreening?

Ik zie uw advies graag eind 2013 tegemoet.

Een afschrift van deze brief stuur ik ter informatie aan het CvB.
w.g.
de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
mw. drs. E.I. Schippers

Bijlage **B**

De commissie

- prof. dr. D.D.M. Braat, *voorzitter*
  hoogleraar voortplantingsgeneeskunde, Radboudumc, Nijmegen
- mr. dr. B. van Beers (tot 1 december 2013)
  rechtsfilosofe, Vrije Universiteit, Amsterdam
- prof. dr. W. Foulon
  hoogleraar gynaecologie en verloskunde, Universitair Ziekenhuis,
  Vrije Universiteit Brussel, België
- prof. dr. V.V.A.M. Knoers
  hoogleraar klinische genetica, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- dr. J.G Loeber
  biochemicus, voormalig Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu,
  Bilthoven
- mr. dr. M.C. Ploem (*vanaf 1 december 2013*)
  gezondheidsjurist, Academisch Medische Centrum Amsterdam
- prof. dr. F.J.T. Staal
  hoogleraar moleculaire stamcelbiologie, Leids Universitair Medische
  Centrum
- prof. dr. M.F. Verweij
  hoogleraar filosofie, Wageningen UR
- E. van Vliet-Lachotzki, arts
  beleidsmedewerker erfelijkheidsvraagstukken, Vereniging Samenwerkende
  Ouder- en Patiëntenverenigingen, Soest

- prof. dr. R.A. Wevers
  hoogleraar klinische chemie van erfelijke metabole ziekten, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. F.A. Wijburg
  hoogleraar metabole ziekten, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- dr. G.C.M.L Page-Christiaens, *adviseur*
  gynaecologe, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- dr. M. Peters, *adviseur*
  kinderhematoloog, Academische Medisch Centrum Amsterdam
- dr. P. Verkerk, *adviseur*
  arts maatschappij & gezondheid en epidemioloog, Afdeling Jeugd, TNO, Leiden
- drs. E. Dekkers, *waarnemer*
  programmacoördinator neonatale hielprikscreening, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
- drs. M. Prins, *waarnemer*
  ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
- dr. E.C.A. Asscher, *secretaris*
- Gezondheidsraad, Den Haag

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van

de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

Bijlage **C**

Geraadpleegde experts

Experts geraadpleegd ter vergadering:

- prof. dr. A. Clarke, hoogleraar klinische genetica, Cardiff University, Cardiff, Wales, VK
- dr. E. Vroom, voorzitter, Duchenne Parent Project
- dr. A. Helderman-van den Enden, klinisch genetica, UMC Maastricht
- dr. A.C.T.M. Vossen, medisch microbioloog, LUMC, Leiden
- dr. J.J.C. de Vries, arts microbioloog, LUMC, Leiden
- dr. J. Dankert-Roelse, onafhankelijk longarts, Owl's advice, Klimmen
- dr. M. Nelen, Radboudumc, klinisch moleculair geneticus, Nijmegen
- dr. J.K. Ploos van Amstel, klinische molecular geneticus, UMC Utrecht

De commissie heeft van een aantal experts schriftelijke input gehad met name over de stofwisselingsziekten:

- prof. dr. F.J. van Spronsen, kinderarts metabole ziekten, UMC Groningen
- dr. M.F. Mulder, kinderarts metabole ziekten, VUmc, Amsterdam
- dr. A.M. Bosch, kinderarts metabole ziekten, AMC Amsterdam
- dr. G. Visser, kinderarts metabole ziekten, UMC Utrecht
- dr. L. Kluijtmans, klinisch biochemisch geneticus, Radboudumc, Nijmegen
- dr. M.G. de Sain-van der Velden, klinisch biochemisch geneticus, UMC Utrecht
- prof. dr. G.S. Salomons, hoogleraar klinisch biochemisch geneticus, VUmc, Amsterdam

- dr. M. Williams, kinderarts metabole ziekten, Erasmus MC, Rotterdam
- dr. M.E. Rubio-Gozalbo, kinderarts metabole ziekten, UMC Maastricht
- dr. M.M.C. de Vries, kinderarts metabole ziekten, Radboudumc, Nijmegen
- dr. P.C.J.I. Schielen, medisch bioloog, RIVM, Bilthoven
- dr. E.A. Kemper-Proper, klinsch chemicus, IJsselland ziekenhuis, Capelle aan de IJssel
- drs. A. van Wegberg, diëtist, Radboudumc, Nijmegen
- drs. T. van den Hurk, diëtist, UMC Utrecht
- prof. dr. B.T. Poll The, hoogleraar kinderneurologie, AMC, Amsterdam
- dr. M. Engelen, kinderneuroloog, AMC, Amsterdam
- dr. S. Kemp, medisch biochemicus, AMC, Amsterdam
- dr. J.J. Boelens, kinderoncoloog, UMC Utrecht
- dr. M. Huigen, klinisch biochemisch geneticus, Radboudumc, Nijmegen
- dr. A. Verrips, neuroloog, Canisius Ziekenhuis, Nijmegen
- prof. H. Blom, hoogleraar klinisch biochemische Genetica, Freiburg Duitsland
- dr. D. Lefeber, klinisch biochemisch geneticus, Radboudumc, Nijmegen

De commissie heeft de volgende experts mondeling geraadpleegd:

- dr. E.B. van Veen, jurist, RIVM, Bilthoven
- prof. Dr. J.J.M. van Dongen, hoogleraar moleculaire immunologie, Erasmus MC, Rotterdam
- dr. M. van der Burg, immunologisch chemicus, Erasmus MC, Rotterdam
- dr. G.J. Driessen, kinderarts-infectioloog/immunoloog, Erasmus MC, Rotterdam
- dr. R.G.M. Bredius, kinderarts immunoloog, LUMC, Leiden
- dr. A.C. Lankester, kinderarts immunoloog, LUMC, Leiden
- dr. A. Boelen, endocrinoloog, AMC Amsterdam
- dr. L. Henneman, gezondheidswetenschapper, VUmc, Amsterdam
- dr. P.A. Bolhuis, biochemicus, Kampen

Bijlage **D**

Neonatale screeningspanels in andere landen (Europa, USA, Australië, Japan)

Aandoeningen waar elders in Europa op gescreend wordt (maar nog niet in Nederland)

- argininosuccinic acidurie (asa)
- argininemie (arg)
- citrullinemie type I (citI)
- citrullinemie type II (citII)
- hypermethioninemie type I en II (htpI_III)
- tyrosinemie type II en III (tyrII_III)
- methylmalon acidemie + Clb A,B,C,D defecten mmacbl
- propion acidemie (pa)
- glutaar acidurie type II (gaII)
- beta-ketothiolase deficiëntie (bkt)
- malon acidemie (mma/MAL)
- carnitine palmitoyltransferase defitiëntie type I en II (cptI+cptII)
- carnitine opname defect (cud)
- Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie (scadd)
- Medium-short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie (schadd)
- 2,4-Dienoyl-CoA transferase defitiëntie (decr/De-Red)
- UDP-galactose-4-epimerase defitiëntie (upd/GALE)

Aandoeningen waar in de VS op gescreend wordt maar in Europa niet (alleen de core conditions):

- Severe combined immuno deficiency SCID
- Trifunctional protein deficiëntie (TFP
- 3-hydroxy 3-methylglutaar acidurie/ 3-hydroxy 3-methylgluteratyl-CoA lyase deficiëntie (HMG)
- Holocarboxylase synthetase deficiëntie.

Aandoenigen waarop gescreend wordt in Japan:

Newborn Screening Panel in Japan (Apr. 2013)

1 Endocrine Diseases
  - Congenital hypothyroidism
  - Congenital adrenalhyperplasia

2 Carbohydrate metabolism
  - Galactosemia

3 Tandem-MS/MS
  a *Primary target diseases*
    - phenylketonuria
    - maple syrup urine disease
    - homocystinuria
    - citrullinemia type 1
    - argininosuccinic aciduria
    - methylmalonic acidemia
    - propionic acidemia
    - isovaleric acidemia
    - 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency
    - 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency
    - multiple carboxylase deficiency
    - glutaric aciduria type 1
    - MCAD deficiency
    - VLCAD deficiency
    - trifunctional protein deficiency
    - CPT-1 deficiency

  b Secondary target diseases
    - citrin deficiency(citrullinemia type 2)

- 3-ketothyolase deficiency
- CPT-2 deficiency
- carnitine acylcarnitine translocase deficiency
- primary carnitine deficiency (carnitine transporter defect)
- glutaric aciduria type 2.

Aandoeningen waarop gescreend wordt in Australië

- *Category 1* screening is sterk aanbevolen (een bewezen voordeel van vroege diagnose, ook na afweging van kosten; er is een goede test en follow-up is geregeld)
- Primary congenital hypothyroidism (CH)
- Cystic fibrosis (CF)
- Disorders of amino acid, organic acid and fatty acid metabolism covered by analysis of aminoacids and acylcarnitines by tandem mass spectrometry.

- Amino Acid Disorders:
  - Argininemia (arginase deficiency)
  - Argininosuccinic aciduria (ASA lyase deficiency)
  - Citrullinemia (argininosuccinate synthase deficiency, citrin deficiency
  - Fumaryl acetoacetase deficiency (tyrosinemia Type 1)
  - Homocystinuria (cystathionine beta-synthase deficiency)
  - Maple Syrup Urine Disease (classical and variant)
  - Phenylketonuria (classical and intermediate)
  - Pterin defects
  - Tyrosine aminotransferase deficiency (tyrosinemia Type 2)

- Fatty Acid Oxidation Disorders:
  - Carnitine/acylcarnitine translocase deficiency
  - Carnitine transporter defect
  - CPT-1 deficiency (carnitine palmitoyl transferase deficiency 1)
  - CPT-2 deficiency (carnitine palmitoyl transferase deficiency 2)
  - LCHADD (3-hydroxy long chain acyl-CoA-dehydrogenase deficiency)
  - MCADD (medium chain acyl-CoA-dehydrogenase deficiency)
  - MADD (multiple acyl-CoA-dehydrogenase deficiency)
  - TFP (trifunctional protein deficiency)
  - VLCADD (very long chain acyl-CoA-dehydrogenase deficiency)

- Organic acid disorders:
  - Beta-ketothiolase deficiency (mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency)
  - Cobalamin C defect (homocystinuria with methylmalonic aciduria)
  - Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaria acidemia Type 1)
  - Holocarboxylase synthase deficiency
  - 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase (HMGCoA lyase deficiency)
  - Isovaleric acidemia
  - Methylmalonic acidurias (mutase deficiency, CblA and CblB defects)
  - Propionic acidemia
  - 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency
  - 2-methylbutyryl-CoA dehydrogenase deficiency
  - 3-methylglutaconyl-CoA hydratase deficiency

- *Category 2* Screening is onder bepaalde omstandigheden aanbevolen (een bewezen of verwacht voordeel van vroege diagnose, goede test en behandeling, en follow-up geregeld; de vorodelen wegen soms tegen de kosten op, afhankelijk van de technologie en de prevalentie van de ziekte)
  - Biotinidase deficiency
  - Galactosemias.

Gezondheidsraad

Adviezen

De taak van de Gezondheidsraad is ministers en parlement te adviseren over vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid. De meeste adviezen die de Gezondheidsraad jaarlijks uitbrengt worden geschreven op verzoek van een van de bewindslieden. Met enige regelmaat brengt de Gezondheidsraad ook ongevraagde adviezen uit, die een signalerende functie hebben. In sommige gevallen leidt een signalerend advies tot het verzoek van een minister om over dit onderwerp verder te adviseren.

Aandachtsgebieden



Optimale gezondheidszorg
Wat is het optimale resultaat van zorg (cure en care) gezien de risico's en kansen?



Preventie
Met welke vormen van preventie valt er een aanzienlijke gezondheidswinst te behalen?



Gezonde voeding
Welke voedingsmiddelen bevorderen een goede gezondheid en welke brengen bepaalde gezondheidsrisico's met zich mee?



Gezonde leefomgeving
Welke invloeden uit het milieu kunnen een positief of negatief effect hebben op de gezondheid?



Gezonde arbeidsomstandigheden
Hoe kunnen werknemers beschermd worden tegen arbeidsomstandigheden die hun gezondheid mogelijk schaden?



Innovatie en kennisinfrastructuur
Om kennis te kunnen oogsten op het gebied van de gezondheidszorg moet er eerst gezaaid worden.

www.gezondheidsraad.nl